

**ÜBER REAKTIONEN VON
4-HYDROXY-2-PYRONEN
MIT DIPHENYLKETEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
ELKE STAPELFELDT
verehelichte Zimmermann
aus Köln

Berlin 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0069

**ÜBER REAKTIONEN VON
4-HYDROXY-2-PYRONEN
MIT DIPHENYLKETEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von
ELKE STAPELFELDT
verehelichte Zimmermann
aus Köln

Berlin 1974

NOV REAKTIONEN VON
4-HYDROXY-2-PYRONEN
MIT DIPHENYLBLEN

THEMUNGEN
AN DER UNIVERSITÄT
VON LEIDEN
FÜR CHEMIE



Tag der mündlichen Prüfung: 18.4.1974

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Kreutzberger

Meinem Vater gewidmet

Diese Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. F. Eiden

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin.

Ich danke Herrn Professor Eiden herzlich für seine stets
großzügige Unterstützung und Förderung meiner Arbeit.

1. Einleitung

2. Theoretischer Teil

1. Einleitung

2. Hauptbestandteile des Systems

3. Bedeutung des Systems

4. Selbstbestimmung

Theoretischer
Teil

5. Bedeutung des Systems

6. Hauptbestandteile des Systems

7. Bedeutung des Systems

8. Selbstbestimmung

9. Bedeutung des Systems

10. Hauptbestandteile des Systems

11. Bedeutung des Systems

12. Selbstbestimmung

13. Bedeutung des Systems

14. Hauptbestandteile des Systems

15. Bedeutung des Systems

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

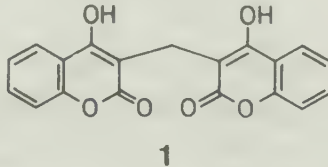
1. Einleitung	1
2. Umsetzungen von Pyronen mit Diphenylketen	21
3. Umsetzung von 4-Hydroxycumarin mit Diphenylketen . .	28
4. 1-(2-Hydroxyphenyl)-4,4-diphenyl-3-(4-hydroxycu- marinyl-3)-3-buten-1-on	62
5. Umsetzung von Triacetsäurelacton mit Diphenylketen .	79
6. Umsetzungen von heteroanalogen 4-Hydroxy-2-pyronen mit Diphenylketen	83
7. Umsetzung von Benzoylessigsäureäthylester mit Diphenylketen	95
8. Zusammenfassung	99

Experimenteller Teil

Inhaltsverzeichnis	102
Literaturverzeichnis	126

1. Einleitung

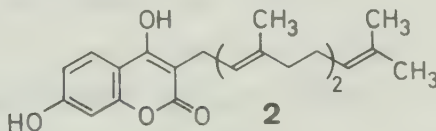
Im Jahre 1903 synthetisierte ANSCHÜTZ ¹⁾ das Dicumarol, ein Bis-(4-hydroxycumarinyl-3)-methan (**1**), durch Umsetzen von Formaldehyd mit 4-Hydroxycumarin.



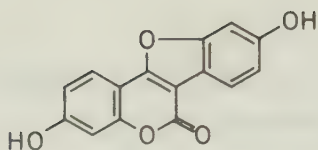
1941 wurde das Dicumarol aus verschimmeltem Heu aus Honigklee, *Melilotus officinalis*, isoliert ²⁾, nachdem SHOFIELD ³⁾ und RODERICK ⁴⁾ über die sogenannte "Süßkleekrankheit" berichtet hatten. Man fand heraus, daß Dicumarol der Wirkstoff ist, der die dabei auftretende stark verminderte Blutgerinnungstendenz verursacht.

1.1. Pharmakologische Eigenschaften von 4-Hydroxycumarinen

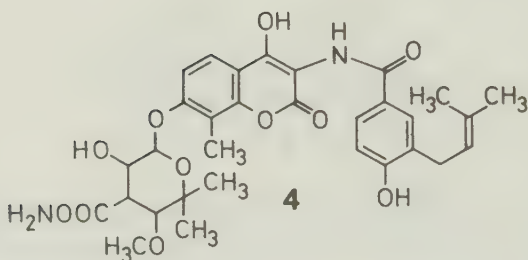
Natürlich vorkommende Mono-4-Hydroxycumarine findet man selten. Neben dem Ammosesin ⁵⁾ **2**, das man im sogenannten Ammoniakum finden kann:



und dem Cumestrol ^{6,7)} **3** vorkommend in Alfalfa-Arten sowie seinen Derivaten Erosin ⁶⁾ und Psoralidin ^{6,8)}, ist das Novobiocin ⁹⁾, einem von *Streptomyces Niveus* produzierten Antibiotikum **4**, der wichtigste Vertreter dieser Stoffklasse.



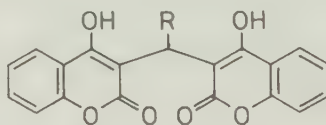
3



4

Nachdem die pharmakologische Bedeutung der 4-Hydroxycumarin-Derivate erkannt war, wurde eine Menge synthetischer Verbindungen hergestellt.

1.1.1. Es wurden orale Antikoagulantien mit Bis-4-Hydroxycumarin-Struktur **5** synthetisiert, wobei R = Alkyl-, Aryl-, Carbalkoxy-, u.a. bedeutet ¹⁰⁻¹³):

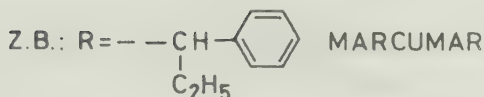
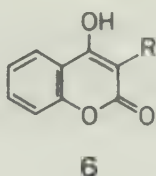


5

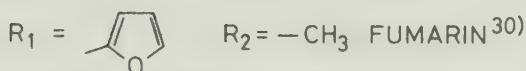
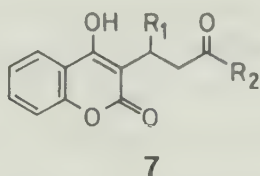
Z.B.: R = $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ TROMEXAN

Man fand bei weiteren Untersuchungen heraus, daß für die antikoagulierende Wirkung nur ein intaktes 4-Hydroxycumarin-System ¹⁴⁻¹⁶) mit einem geeigneten Substituenten in 3-Stellung,

z.B. (6) verantwortlich ist ^{11,13,17-27}).



1.1.2. Einige Verbindungen dieser Substanzklasse ^{28,29}) werden auch als Rodenticide verwendet, z.B. **7** :

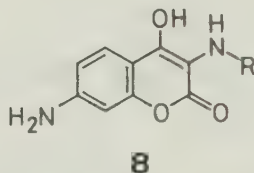


Die toxische Wirkung auf Ratten und Mäuse beruht nicht nur auf der gerinnungshemmenden Eigenschaft der 4-Hydroxycoumarin-Derivate, sondern auch auf der vasodilatorischen Wirkung mit anschließendem Blutdruckabfall. Als Folge tritt Gefäßkollaps ein.

1.1.3. 4-Hydroxycumarine zeigen noch weitere pharmakologische Wirkungen. So sind 4-Hydroxycumarine mit bakteriostatischen, bakteriziden und fungiciden Eigenschaften gefunden worden. Diese Eigenschaften scheinen wie die der Antikoagulantien auf einem vollständigen 4-Hydroxycumarinsystem zu beruhen. Die Einführung von Alkyl- bzw. Hydroxylgruppen in den Benzolkern ist im Gegen-

satz zu den Antikoagulantien ²⁶⁾ ohne negativen Einfluß auf die Aktivität.

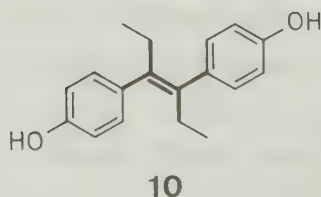
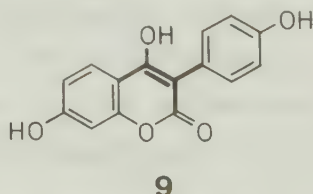
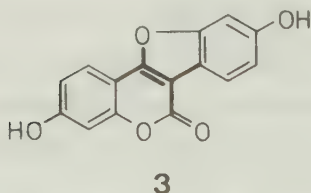
1.1.4. Bestimmte 4-Hydroxycumarin-Derivate (z.B. **8**) sind Chemotherapeutica ³¹⁻³⁶⁾. Einige können als Tuberculostatica verwendet werden ³⁷⁻³⁹⁾, wobei $R = H$ oder $-SO_2-\text{C}_6\text{H}_4-R_1$ ist:



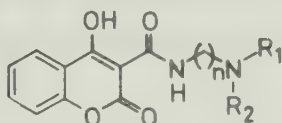
WOOD ⁴⁰⁾ und LACOUR und Mitarb. ⁴¹⁾ berichten über die Hemmung des lokalen Tumorstwachstums im Tierversuch.

Novobiocin **4** ist unter dem Namen Inamycin im Handel. Das Wirkungsspektrum entspricht dem des Penicillins. Ammosesinol wirkt auf grampositive Mikroorganismen ein ⁴²⁾.

1.1.5. Cumestrol **3** und verschiedene 3-Aryl-4-hydroxycumarine **9** zeigen östrogene Wirksamkeit, da sie in einem wesentlichen Strukturelement mit Diäthylstilböstrol **10** übereinstimmen ⁴³⁾:



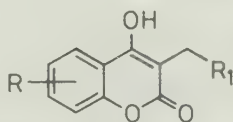
1.1.6. 4-Hydroxycumarin-Derivate mit der allgemeinen Formel **11** wirken antiphlogistisch, analgetisch und lokalanästhesierend⁴⁴⁾:



11

Z.B.: $n=2$ $R_1=R_2=-CH_3$

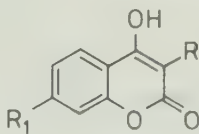
Verbindungen des Typs **12** zeigen antispasmodische Aktivität^{45,46)}:



12

Z.B.: $R_1 = -HN-\text{[thiazole ring]}-\text{[phenyl ring]}$

Substanzen mit der allgemeinen Formel **13** können choleretisch wirken^{47,48)}. Diese 4-Hydroxycumarin-Derivate werden besonders zur Behandlung der Folgen des Ikterus, zur Behandlung der Hypercholesterinämie und der Obstipation verwendet.

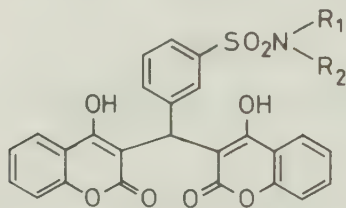


13

$R = H, -CH_3, -CH_2-CH_2-CH_3, \text{[phenyl ring]}$

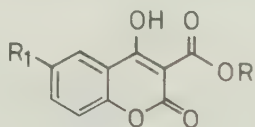
(m-Sulfamidobenzyliden)-3,3'-bis-4-hydroxycumarine **14**

sollen uricosurische Aktivität ohne unerwünschte Nebenwirkungen zeigen ⁴⁹⁾. Sie werden zur Behandlung von chronischer Gicht und Hyperurikämie gebraucht, ohne Einfluß auf die Blutgerinnung zu haben:

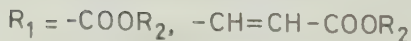


14

HOPPS ⁵⁰⁾ und SELLERI und Mitarb. ⁵¹⁾ fanden Verbindungen **15**, die diuretisch wirken:



15

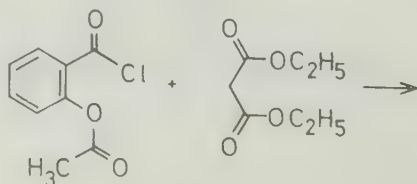


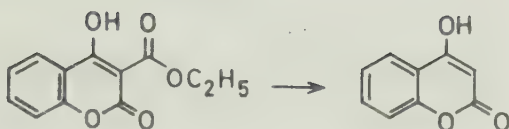
1.2. Chemie der 4-Hydroxycumarine

1.2.1. Darstellung

1.2.1.1. aus Salicylsäurederivaten

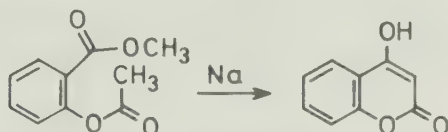
Nach ANSCHÜTZ ⁵²⁻⁵⁴⁾:





Mit anderen CH-aciden Verbindungen z.B. Acetessigester und Cyanessigester erhält man in 3-Stellung substituierte Verbindungen 55-57).

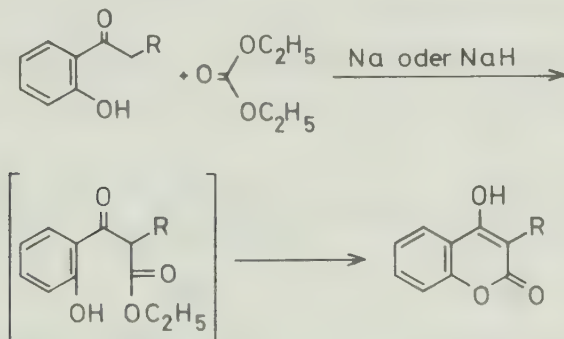
Nach PAULY und Mitarb. 58):



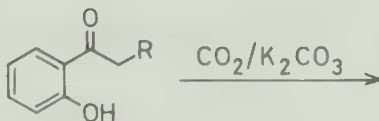
Durch Variation des O-Acylrestes, können 3-substituierte 4-Hydroxycumarine hergestellt werden 59-70).

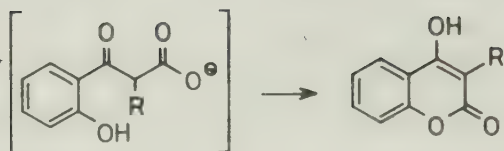
1.2.1.2. aus Hydroxyacetophenonen

Nach BOYD und anderen 71-73):



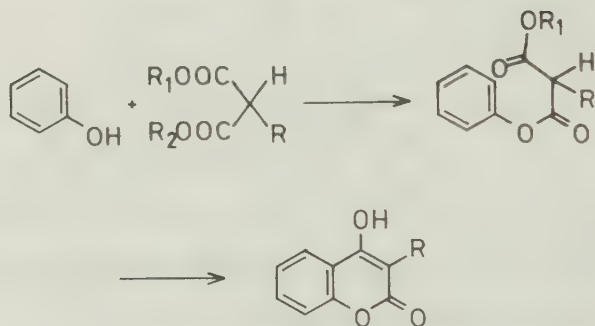
Nach DA RE 74):





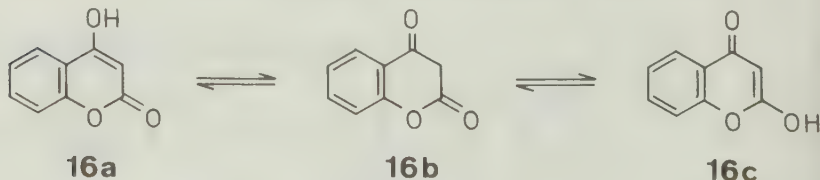
1.2.1.3. aus Phenolen

Durch Pechmann-Reaktion ^{66,75-82}):



1.2.2. Eigenschaften

4-Hydroxycoumarin ist ein bicyclisches δ -Lacton. Die Eigenschaften des Lactonringes werden durch den Benzolring beeinflusst. Es lassen sich drei Tautomere formulieren:



Nach ARNDT ⁸³⁾ ist die Dioxoform **16b** nicht existent, die Verbindungen liegen als 4-Hydroxy-2-pyrone **16a** vor. In Lösung kann **16a** teilweise in das 2-Hydroxy-4-pyrone **16c** übergehen.

Durch Vergleich der NMR-Spektren (s. Tabelle 1), IR- und UV-Spektren (s. Tabelle 2) von 4-Methoxy-cumarin ⁸⁴⁾ **A** und 4-Hydroxycumarin **B** konnte ich zeigen, daß in den angegebenen Lösungsmitteln **B** in der 4-Hydroxy-2-pyron-Form vorliegt. Im IR-Spektrum tritt die für δ -Lactone charakteristische Bande bei 1700 cm^{-1} auf ⁸⁵⁾ ⁺.

Tabelle 1

Lösungs- mittel		Arom. H [ppm (δ)]	$\geq\text{C-H}$ (C_3) [ppm (δ)]	-OH (C_4) [ppm (δ)]	-OCH ₃ (C_4) [ppm (δ)]
DMSO d ₆	A	7,17-7,84	5,87	11,70 ¹⁾	4,03
	B	7,18-7,91	5,68 ²⁾		
CF ₃ COOH	A	7,35-8,17	6,20		4,25
	B	7,37-8,20	6,42		
Pyridin d ₅	A	7,13-7,79	5,85	12,48 ¹⁾	3,80
	B	7,10-8,18	5,86 ¹⁾		
CD ₃ OD	A	7,15-7,90	5,80		4,08
	B	6,97-7,79	5,68 ²⁾		

1) Austausch mit D₂O

2) teilweiser Austausch mit D₂O

⁺ Meine Versuche zur Darstellung von 2-Methoxy-chromon nach der von CHMIELEWSKA angegebenen Vorschrift ⁸⁶⁾ zum Vergleich mit **A** und **B** blieben ohne Erfolg. Es entstanden immer zwei Nebenprodukte in relativ großen Ausbeuten, so daß die Spektren nicht auszuwerten waren.

Durch Bildung folgender Tautomerer lassen sich die Spektren nach D₂O-Zugabe (teilweiser Austausch des H-C³) erklären:

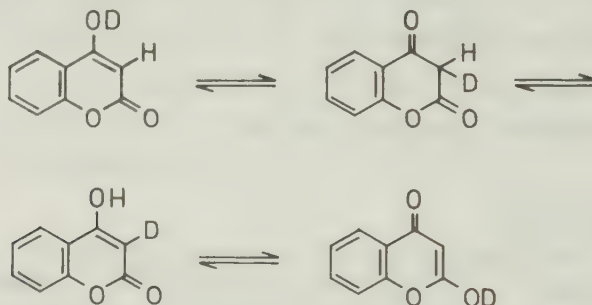
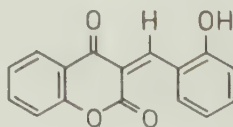


Tabelle 2

Verbindungen	IR [cm ⁻¹]	UV:λ _{max} [nm]
	in KBr	in Dioxan
A	1710-1740	304
B	1700	308

Als einziges Dioxo-Derivat ist meines Wissens die sehr unbeständige Verbindung **17** bekannt, die 1943 von SULLIVAN⁸⁷⁾ gefunden wurde.



17

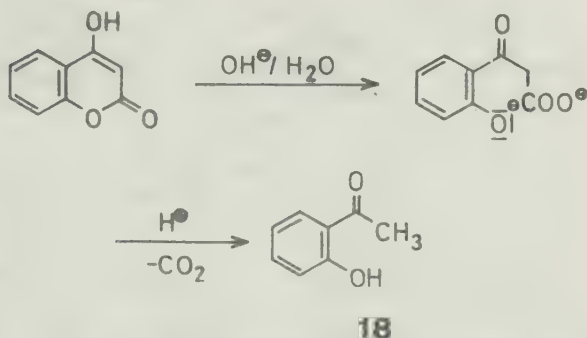
1.2.3. Reaktionen

4-Hydroxycumarine können von elektrophilen und nucleophilen Reagentien angegriffen werden.

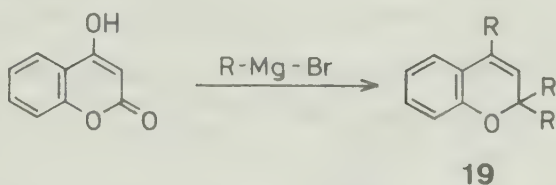
1.2.3.1. Reaktionen mit nucleophilen Reagentien

Durch Einwirkung von Alkalihydroxidlösungen wird der Lactonring aufgespalten und es bildet sich o-Hydroxyacetophenon

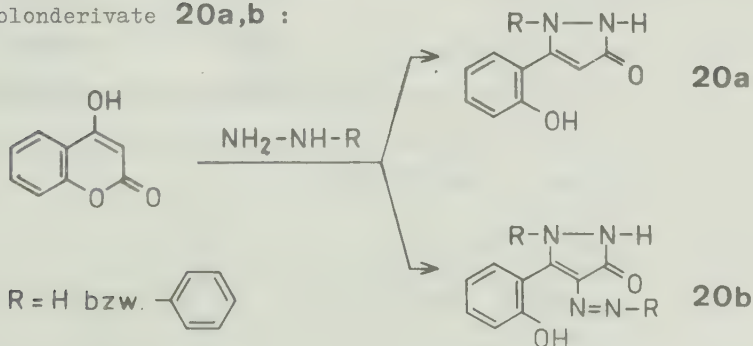
18 bzw. Salicylsäure ⁸⁸⁾:



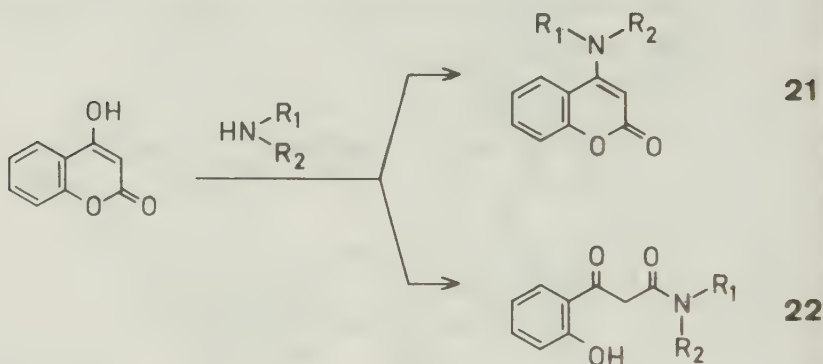
Mit Grignard-Verbindungen können 2,2,4-substituierte Benzopyrane **19** entstehen ⁸⁹⁾:



Mit Hydrazin ⁹⁰⁾ bzw. Phenylhydrazin ^{53,91)} bilden sich Pyrazolonderivate **20a,b** :

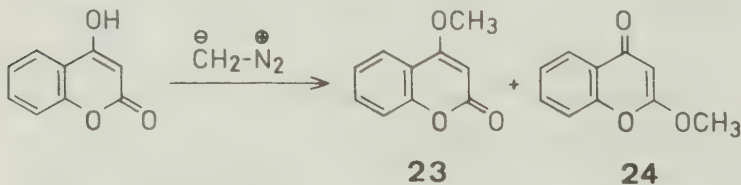


Mit Aminen entstehen 4-Amino-cumarine ⁹²⁾ **21** oder 2-(Amino-malonyl)-phenole ⁹³⁾ **22** :

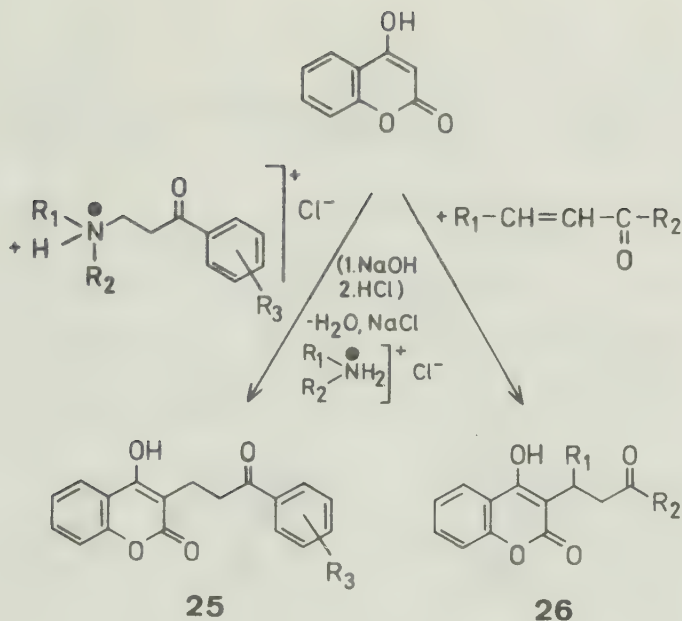


1.2.3.2. Reaktionen mit elektrophilen Reagentien

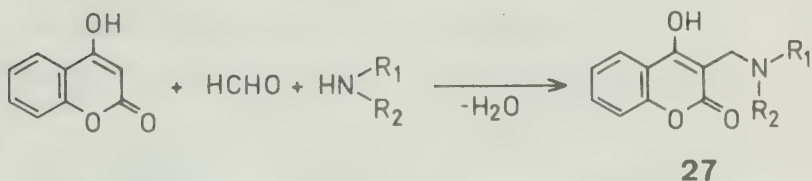
Mit Alkylierungsmitteln (z.B. Diazomethan, Alkylhalogenide, Mannich-Basen, α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen) entstehen O-⁹⁴⁾ oder C-Alkyl-Derivate ⁹⁵⁾; bei der Reaktion mit Diazomethan bilden sich 4-Methoxy-cumarin **23** und 2-Methoxy-chromon **24** ^{83,86,96)}:



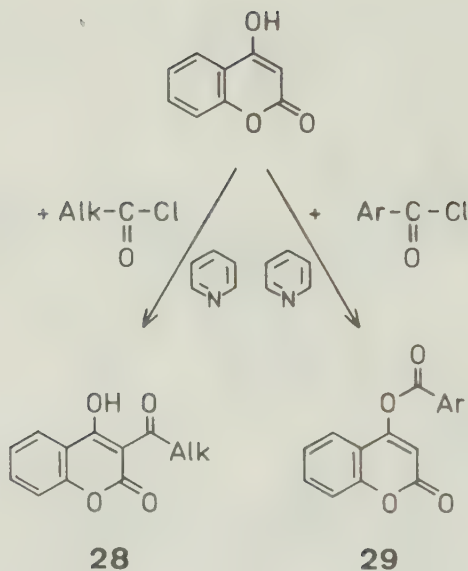
Die Reaktion mit Mannich-Basen kann zu C-Alkyl-Derivaten **25** führen ^{21,97-99)}, die auch durch Michael-Addition dargestellt werden können **26** ¹⁰⁰⁻¹⁰³⁾:



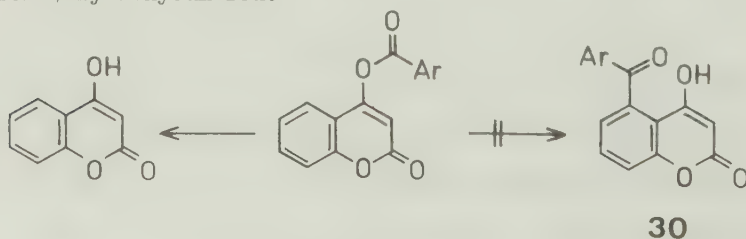
Die Mannich-Reaktion führt zu 3-Aminomethyl-Derivaten **27** ¹⁰⁴⁾:



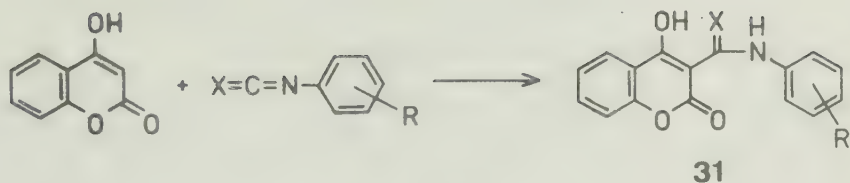
Mit aliphatischen Säurechloriden entstehen 3-Acyl-4-hydroxycumarine **28** ¹⁰⁵⁻¹¹⁰⁾, mit aromatischen Säurechloriden dagegen 4-Aroyloxy-cumarine **29** ¹¹¹⁾:



WOODS und Mitarb. ¹¹²⁾ beschreiben die Umlagerung des O-Acyl- in das C5-Acyl-Derivat **30** durch Einwirkung von Trifluoressigsäure. Es gelang mir jedoch nicht, nach den Angaben von WOODS **30** darzustellen; in wasserfreier Trifluoressigsäure erhielt ich 4-Hydroxycoumarin:

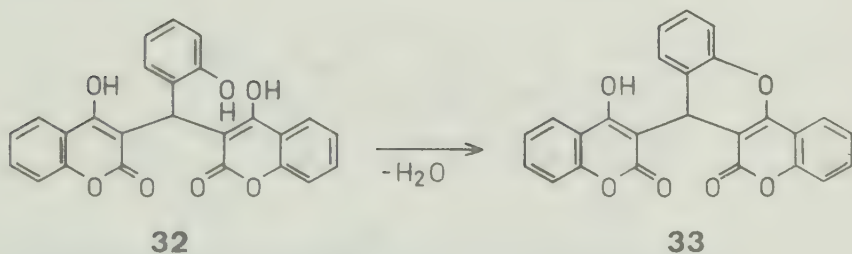
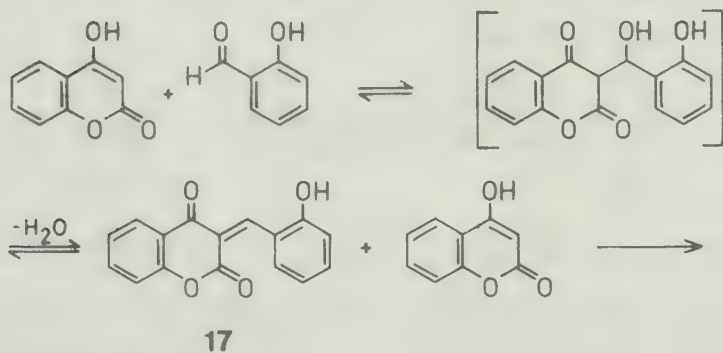


Mit Phenylisocyanat oder Phenylisothiocyanat können 3-Carboxanilido- bzw. 3-Thiocarboxanilido-4-hydroxycoumarin-Derivate **31** dargestellt werden ^{113,114)}:

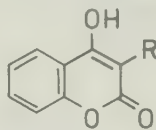


X = O, S

Nach ANSCHÜTZ ¹⁾ reagiert 4-Hydroxycoumarin mit Aldehyden zu Bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-methanen. Mit Salicylaldehyd kann das Benzyliden-Derivat **17** entstehen (vergl.S.10), das sich leicht in **32** umwandelt; Wasserabspaltung führt zu **33** ^{87,115,116}).

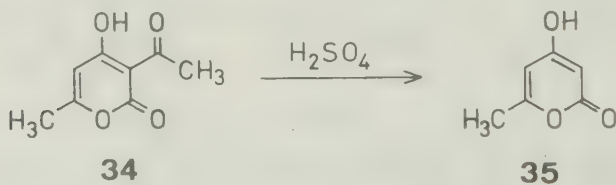


Bei der Bromierung, Nitrierung und Sulfonierung erfolgt elektrophile Substitution am C3-Atom ^{117,118}):

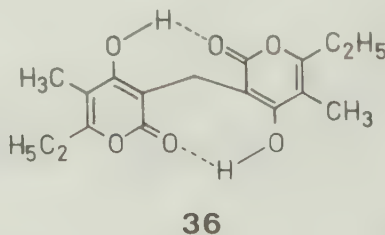


1.3. Chemie der 4-Hydroxy-2-pyrone

Schon 1866 synthetisierte GEUTHER ¹¹⁹) die Dehydracetsäure **3** ein 4-Hydroxy-2-pyron, die zuerst von COLLIE ^{120,121}) in Triacetsäurelacton **35** umgewandelt wurde:

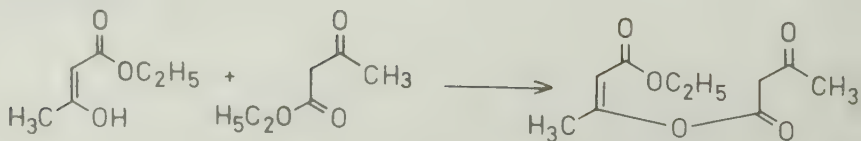


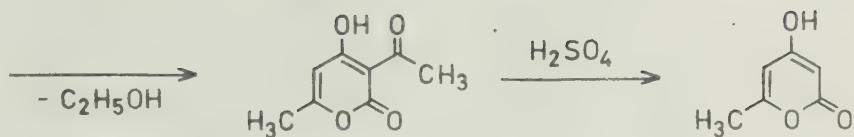
Erst kürzlich wurde das Helipyron (**36**), ein natürlich vorkommendes 4-Hydroxy-2-pyron, isoliert ¹²²) und synthetisiert ¹²³):



1.3.1. Darstellung

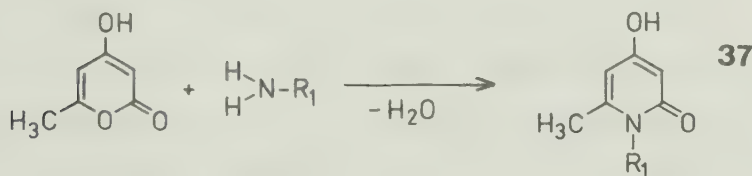
Nach ARNDT ¹²⁴):



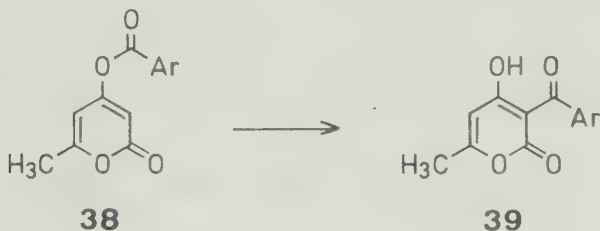


1.3.2. Die chemischen Eigenschaften des Triacetsäurelactons entsprechen denen des 4-Hydroxycumarins ¹²⁵⁾.

1.3.3. Die Reaktion mit Aminen führt unter Ringöffnung und erneutem Ringschluß zu N-substituierten 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyridonen **37** ¹²⁴⁾:

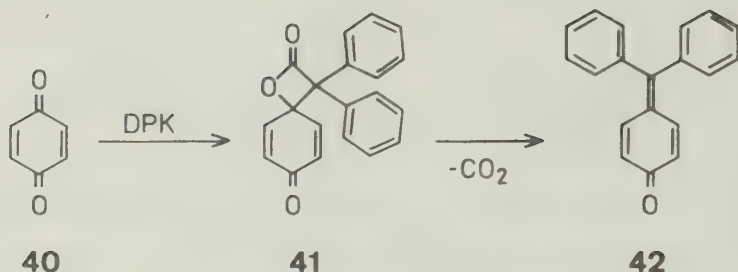


Die Reaktionen mit elektrophilen Reagentien entsprechen weitgehend denen des 4-Hydroxycumarins. Eine Ausnahme bildet die Umlagerung von O-Aroyl- **38** in C-Aroyl-Derivate **39** ¹²⁶⁾:



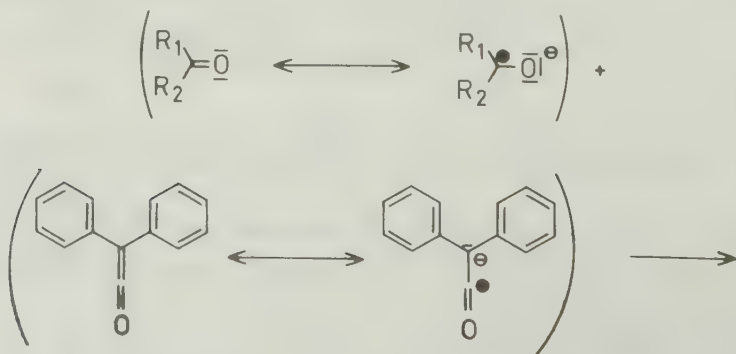
1.4. Umsetzungen von Diphenylketen mit Carbonylverbindungen

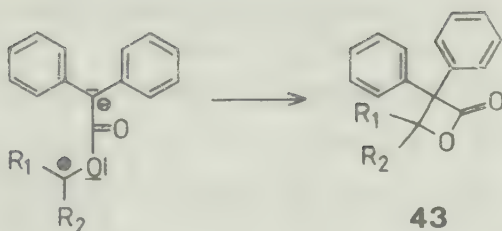
1.4.1. STAUDINGER setzte 1907 p-Benzochinon **40** mit Diphenylketen (=DPK) um und erhielt als Endprodukt das Diphenyl-chinomethan **42** ¹²⁷⁻¹²⁹⁾:



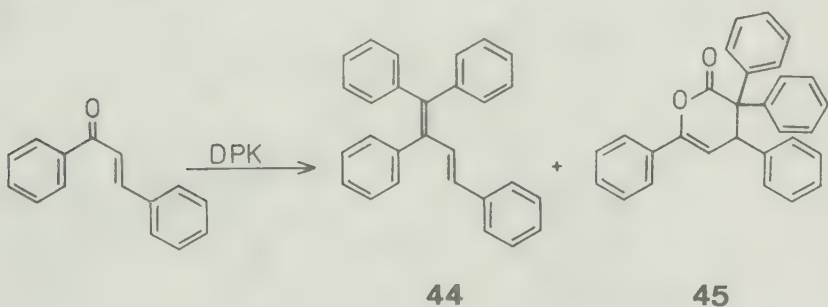
Als Zwischenprodukt ließ sich das β -Lacton **41** gewinnen, das bei vorsichtigem Erhitzen im Vakuum auf 100° und Kohlendioxyd-Abspaltung in die "Yliden"-Verbindung übergeht. Diese Carbo-nylreaktion läßt sich auf eine große Zahl von Carbonylver-bindungen übertragen. Meist erhält man gleich die "Yliden"-Verbindung, da bei den für die Reaktion erforderlichen Tempe-raturen das intermediär entstehende β -Lacton nicht stabil ist (130-136).

1.4.1.1. Bei der Umsetzung zwischen DPK und einer Carbonylverbin-dung handelt es sich um eine 1,2-Cycloaddition mit darauffol-gender Stabilisierung unter Kohlendioxyd-Abspaltung. Die Reaktion verläuft über Addition von DPK an die Carbonyl-gruppe mit anschließendem Ringschluß zum β -Lacton **43** (137, 138)

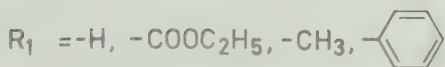
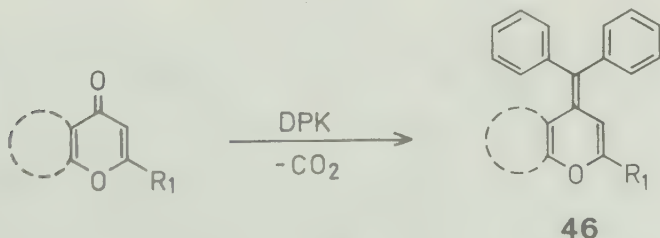




1.4.1.2. Bei der Umsetzung von α , β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit DPK kann 1,4-Cycloaddition im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion auftreten ¹³⁹), oftmals auch als Konkurrenzreaktion zur 1,2-Cycloaddition ^{133,134,140}). Neben dem Äthen-Derivat **44** entsteht das δ -Lacton **45** :

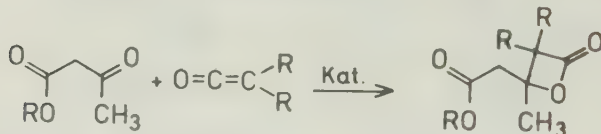


1.4.2. 4-Pyrone und Benzo-4-pyrone ergeben mit DPK Pyranyliden-Verbindungen **46** . Im ersten Schritt erfolgt 1,2-Addition mit anschließender Kohlendioxyd-Abspaltung ^{132,141}).

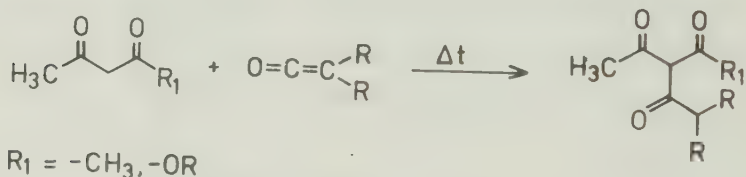


1.4.3. Ketene reagieren mit β -Dicarbonylverbindungen unter Verwendung verschiedener Katalysatoren zu:

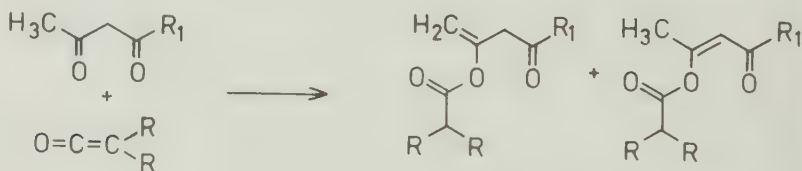
a) 1,2-Cycloadditionsverbindungen ^{142,143});



b) C-Acylverbindungen ^{144,145});



c) O-Acylverbindungen ^{146,147});



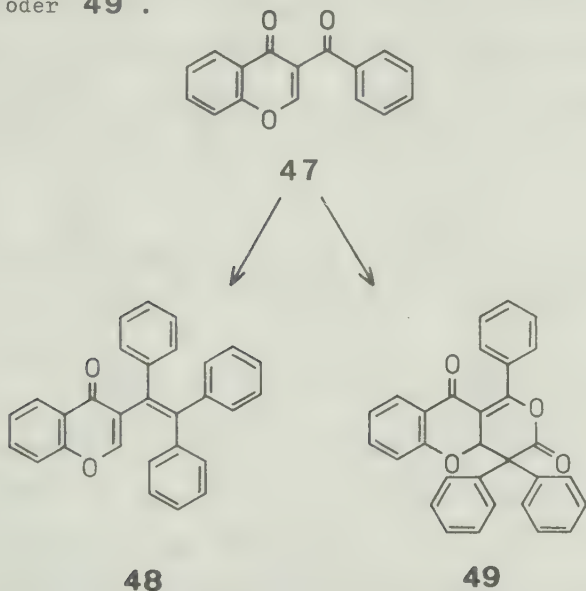
$\text{R}_1 = -\text{CH}_3, -\text{OR}$

1.5. Problemstellung

Meine Aufgabe war es nun festzustellen, ob 4-Hydroxy-2-pyrone nach STAUDINGER bzw. EIDEN und PEGLOW unter 1,2-Cycloaddition mit DPK und anschließender Kohlendioxyd-Abspaltung wie 4-Pyrone reagierten oder wie β -Dicarbonylverbindungen O-Acyl- und/oder C-Acyl-Derivate bildeten. Es schien interessant zu sein, ob sich diese Reaktionen auf N- und S-haltige analoge Verbindungen übertragen ließen. Außerdem sollte die Reaktionsfähigkeit der so gewonnenen Produkte untersucht werden.

2. Umsetzungen von Pyronen mit Diphenylketen

EIDEN und PEGLOW¹⁴⁸⁾ hatten 3-Benzoylchromon (**47**) mit Diphenylketen (in Form des Chinolin-Addukts; = DPK)¹⁴⁹⁾ durch Zusammenschmelzen unter Kohlendioxyd-Atmosphäre miteinander umgesetzt. Je nach den angewandten Versuchsbedingungen entstand **48** oder **49**.

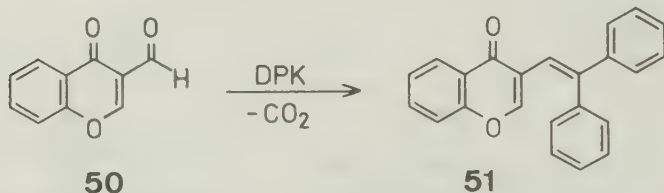


2.1. Umsetzungen von 3-Acylchromonen mit DPK

Beim Nacharbeiten der PEGLOW'schen Versuche konnte ich durch Erhitzen von **47** mit DPK auf 250° eine Verbindung isolieren, deren Spektral- und Analysendaten sowie der Mischschmelzpunkt auf das 3-Triphenyläthenyl-chromon (**48**) paßten. Dagegen gelang es mir nicht, nach der angegebenen Vorschrift (Zusammenschmelzen von 3-Benzoylchromon mit DPK bei 140-160°) das δ -Lacton **49** zu isolieren, sondern ich erhielt wiederum **48** und

daneben 3-Benzoylchromon. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte nur diese beiden Substanzen.

In entsprechender Weise versuchte ich weitere 3-Acylchromone mit DPK umzusetzen. Das bei der Reaktion mit 3-Formylchromon entstehende Reaktionsprodukt lieferte ein Massenspektrum mit einem Molekülionenpeak bei m/e 324; mit Hilfe der CH-Analyse ergibt sich $C_{23}H_{16}O_2$ als Summenformel. Es erfolgte demnach eine Umsetzung im Molverhältnis 1:1 unter Kohlendioxyd-Abspaltung. Offensichtlich ist, dem 3-Benzoylchromon entsprechend, die Formylgruppe reaktionsfähiger als die Chromoncarbonylgruppe.



Der Kurvenverlauf des UV-Spektrums der Verbindung **51** in Dioxan ist den Spektren des Chromons und des 3-Triphenyläthenylchromons sehr ähnlich. Die Bildung eines Chromenyliden-Derivats sollte eine bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums zur Folge haben ¹⁵⁰).

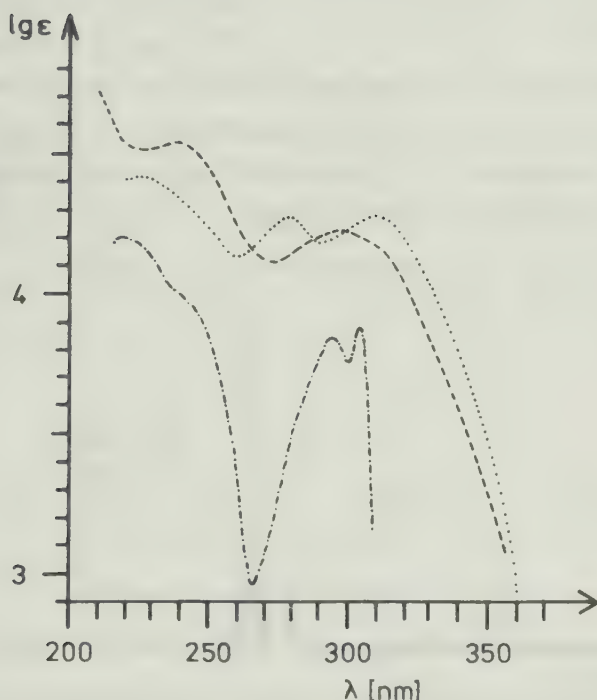


Abb. 1: UV-Spektren der Verbindungen 48 (---),
51 (.....) und Chromon (-.-.-.) in Dioxan

Das IR-Spektrum von **51** zeigt charakteristische Banden bei 1640 und 1620 cm^{-1} . Das 3-Formylchromon zeigt in diesem Bereich Banden bei 1695 cm^{-1} (Formylcarbonyl), 1650 cm^{-1} (Chromoncarbonyl) und 1615 cm^{-1} (C=C-Doppelbindung) ¹⁵¹). Das alles spricht für eine Umsetzung des Formylcarbonyls.

Im NMR-Spektrum erkennt man ein Doppeldublett bei 8,36 ppm, das dem Proton a entspricht; das Signal von b fällt mit dem Aromatenmultipllett ($\delta = 7,80\text{--}7,35$ ppm) zusammen. Bei 7,20 ppm tritt ein Ein-Protonen-Signal auf, das man dem Proton c

zuordnen kann. Die Aufspaltung mit $J = 1$ Hz deutet auf eine allylische Kopplung mit b hin. Ein Signal für ein Aldehyd-Proton fehlt.

Durch Zusatz eines paramagnetischen Verschiebungsreagenzes, des $\text{Eu}(\text{fod})_3 = 1,1,1,2,2,3,3\text{-Heptafluor-7,7-dimethyl-4,6-octadionato-europiums(III)}$, werden die Signale der Protonen a, b und c nach tieferem Feld verschoben ^{152,153}; sie liegen bei 11,75 ppm (a), 8,30 ppm (b) und bei 10,40 ppm (c).

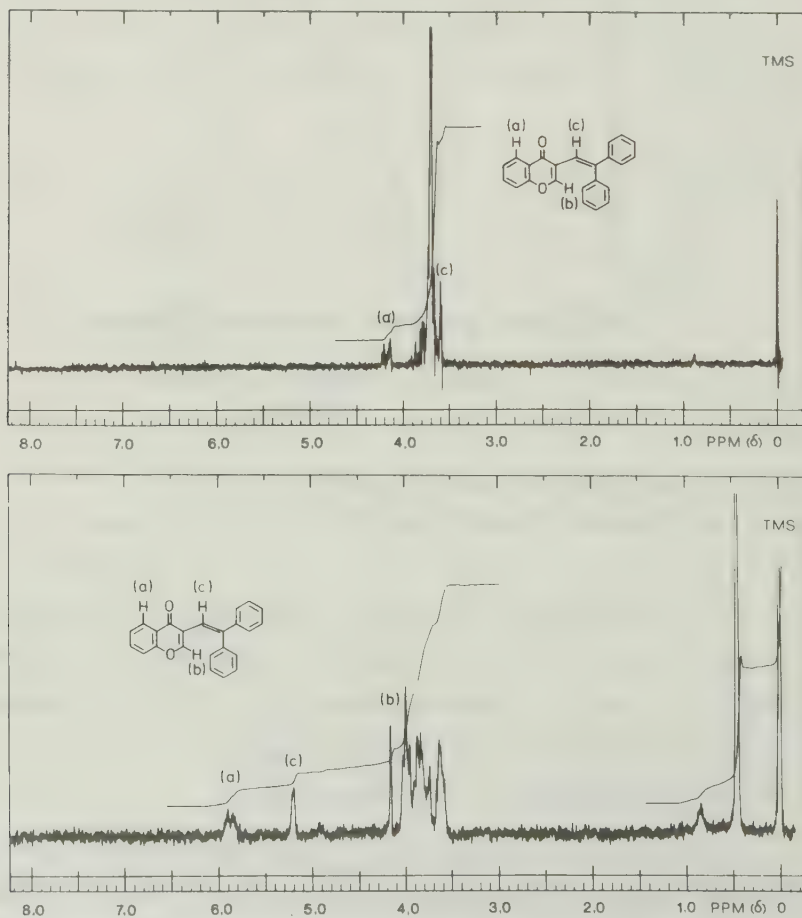
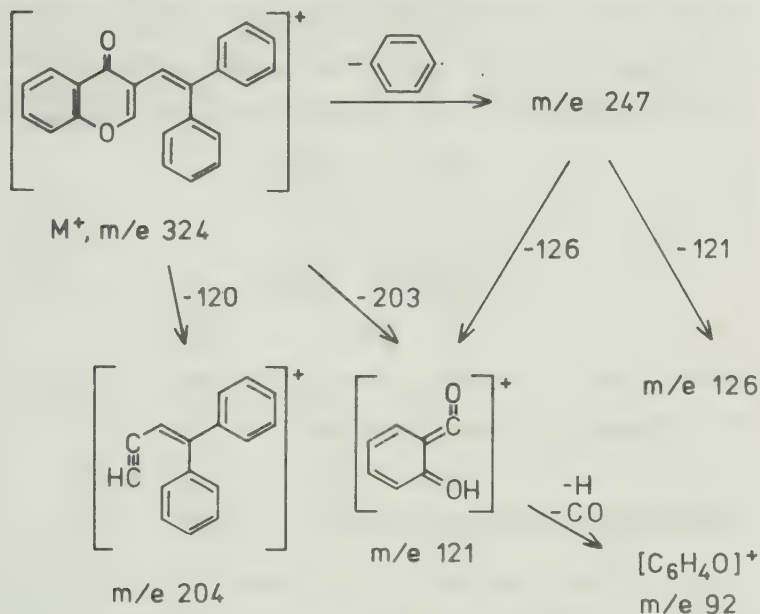


Abb. 2a,b: NMR-Spektren von Verbindung 51 in a) CDCl_3

b) CDCl_3 und $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (Mol K/Mol S = 0,3);

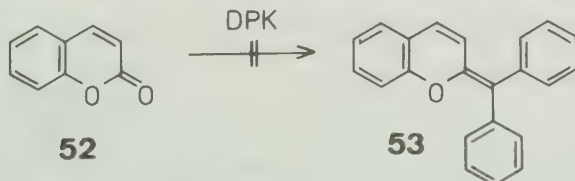
Reg. Bereich 1000 Hz

Einen weiteren Beweis für die Struktur **51** liefert das Massenspektrum. Der Abbau verläuft analog dem des 3-Triphenyläthenylchromons (**48**) ¹⁵⁴):

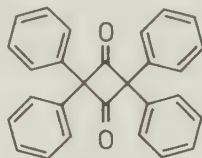


2.2. Umsetzung von Cumarin mit DPK

Da sich nach Angaben STAUDINGERS Säurecarbonylgruppen mit Diphenylketen unter Kohlendioxyd-Abspaltung umsetzen lassen, untersuchte ich die Reaktionsfähigkeit von 2-Pyronen mit DPK.



Dazu erhitzte ich Cumarin (**52**) bei 250° mit DPK und erhielt beim Aufarbeiten eine farblose kristalline Verbindung. Das Massenspektrum zeigt einen Molekülionenpeak bei 388; demnach kann es sich nicht um Verbindung **53** (M^{+} -Wert 296) handeln. Die Summenformel $C_{28}H_{20}O_2$ paßt auf ein Dimeres des DKPs, das Tetraphenylcyclobutandion-(1,3) (**54**), das schon STAUDINGER ¹⁵⁵⁾ bzw. EIDEN und PEGLOW ¹⁵⁶⁾ bei solchen Umsetzungen erhielten.



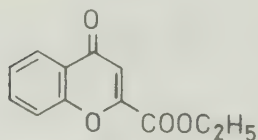
54

Cumarin, das sich zurückgewinnen ließ, reagierte also unter den für 4-Pyrone günstigen Bedingungen nicht.

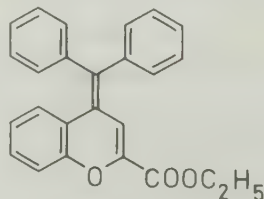
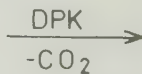
2.3. Umsetzung von 4-Chromanon mit DPK

Auch bei der Reaktion von 4-Chromanon (einem in 2,3-Stellung hydrierten 4-Pyron) mit DPK gelang es mir nicht, ein einheitliches Reaktionsprodukt zu isolieren.

Da beim Umsetzen der Reaktionspartner durch Schmelzen bei hohen Temperaturen (Methode I) häufig schwer trennbare Substanzgemische entstanden, versuchte ich nun die Methode zu verbessern und untersuchte die Eignung von Lösungsmitteln, die sich bei genügend hohem Siedepunkt noch gut im Wasserstrahlvakuum abdestillieren lassen.



55

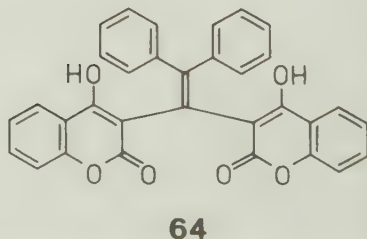
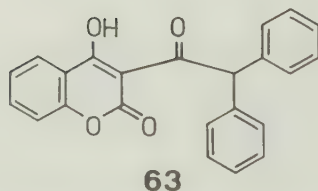
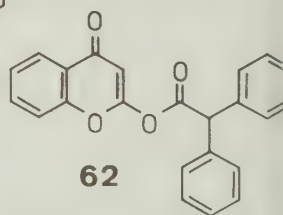
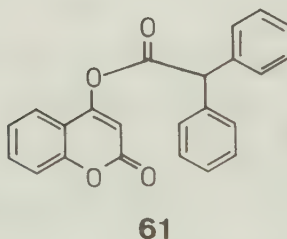
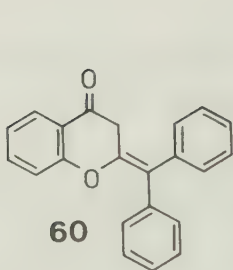
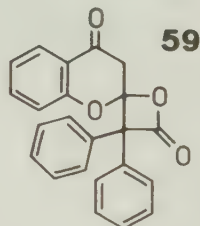
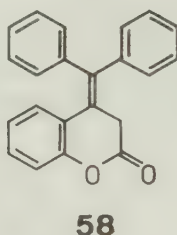
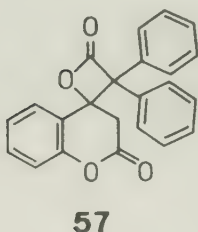


56

Als Modellreaktion wählte ich die von PEGLOW beschriebene Umsetzung des Chromons **55** mit einer äquimolaren Menge DPK ¹⁵⁷⁾; als Lösungsmittel setzte ich Anisol, Dimethylformamid, Toluol und Xylol ein. In Anisol und Xylol lag die Ausbeute des Chromenylidens **56** bei 50% (94% in der Schmelze), gegenüber 14% in Dimethylformamid und 17% in Toluol. Ich benutzte daraufhin bei weiteren Umsetzungen mit DPK Anisol als Lösungsmittel (Methode II).

3. Umsetzung von 4-Hydroxycumarin mit Diphenylketen

Bei der Reaktion von 4-Hydroxycumarin mit DPK sind folgende Reaktionsprodukte denkbar:



Es gelang mir, drei verschiedene Verbindungen zu isolieren (**A**, **B** und **C**). Verbindung **A** entstand bei einstündigem Erhitzen von 4-Hydroxycumarin mit DPK nach Methode II. Bei sechsstündigem Erhitzen konnte neben **A** Verbindung **B** gewonnen werden und beim Zusammenschmelzen von 4-Hydroxycumarin und DPK entstand **B** und **C** .

3.1. Verbindung A

A ist eine farblose Substanz, deren Massenspektrum einen M^+ -Peak bei m/e 356 zeigt. Die Summenformel $C_{23}H_{16}O_4$ weist auf eine Umsetzung im Molverhältnis 1:1 hin; also sind die Formeln **57** , **59** , **61** , **62** und **63** denkbar.

Im UV-Spektrum liegt das Absorptionsmaximum bei 312 nm. Das IR-Spektrum zeigt im Carbonylbereich drei Banden bei 1780, 1725 und 1625 cm^{-1} . Die Bildung der Verbindungen **57** und **59** ist unwahrscheinlich, weil die Carbonylbande von β -Lactonen bei höheren Wellenzahlen gefunden wird ¹⁵⁸); dagegen stimmen die IR-Daten von Substanz **A** gut mit der Formel **61** überein (Ester- und Lactoncarbonylbande bei 1780 bzw. 1725 cm^{-1}). Bei Vorliegen von **62** sollte man bei 1640 cm^{-1} eine Chromoncarbonylbande erwarten. Die bei 1625 cm^{-1} auftretende Bande ist den C=C-Doppelbindungen zuzuordnen.

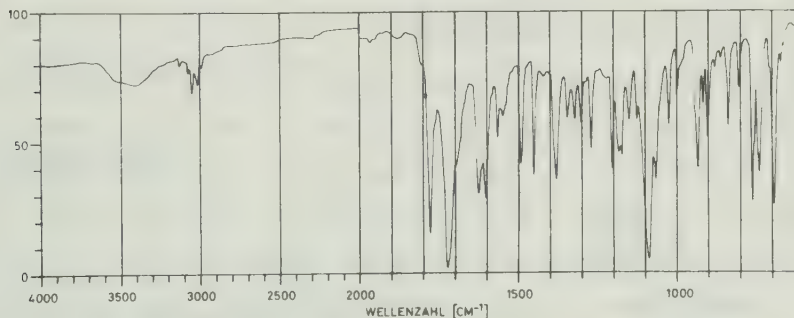


Abb. 3: IR-Spektrum von Verbindung 61 (in KBr)

Im NMR-Spektrum treten die aromatischen Protonen als Multiplett bei 7,65-7,10 ppm auf; die beiden Singulettts bei 6,50 und 5,39 ppm entsprechen dem Proton in 3-Stellung sowie dem Diphenylmethyl-Proton. Ein Doppeldublett bei ca. 8,0 ppm - bei **62** zu erwarten - fehlt.

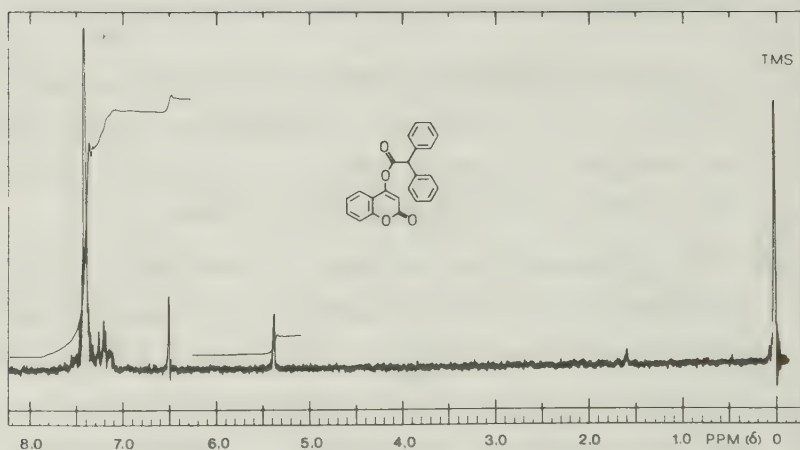
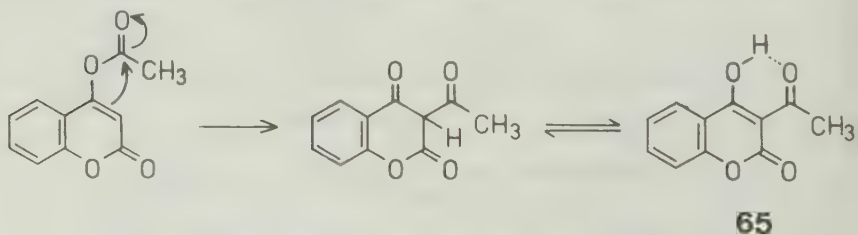


Abb. 4: NMR-Spektrum von Verbindung 61 in CDCl_3

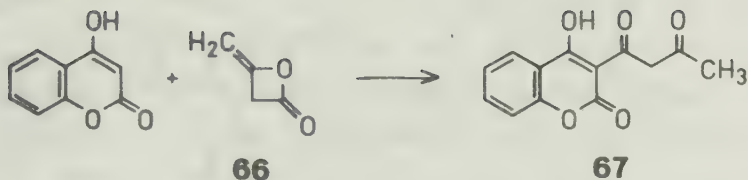
61 ließ sich auch durch Umsetzen von 4-Hydroxycumarin mit Diphenylelessigsäurechlorid in Benzol ohne Basenzusatz herstellen.

3.1.1. Umlagerung in Verbindung **B**

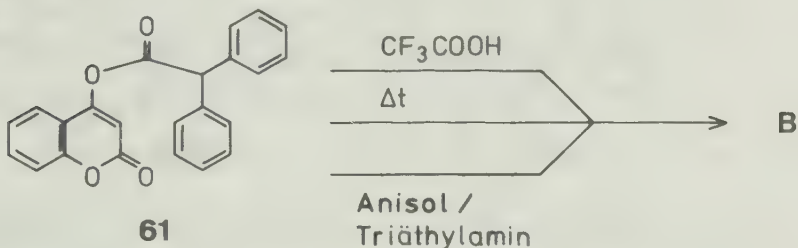
Nach MARCUS ¹⁵⁹⁾ und KORTE und Mitarb. ¹⁶⁰⁾ können Ester des Triacetsäurelactons und des 4-Hydroxycumarins mit oder auch ohne Lösungsmittel eine intramolekulare Acyl-Umlagerung zeigen:



Erwähnenswert ist, daß bei der Umsetzung von 4-Hydroxycumarin mit Diketen (**66**) in Benzol unter Zusatz von katalytischen Mengen Triäthylamin nur das C-Acyl-Derivat **67** entsteht:



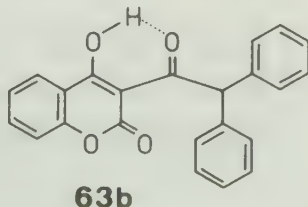
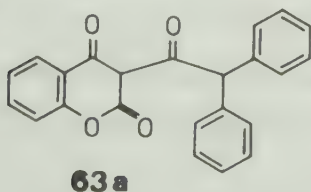
Durch diese Angaben angeregt, erhitze ich den Diphenylessigsäureester des 4-Hydroxycumarins (**61**) mit und ohne Katalysatoren und erhielt die Substanz **B** .

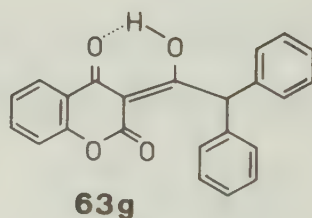
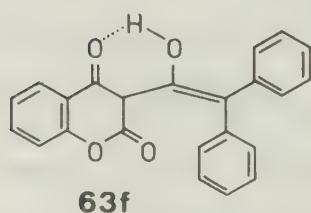
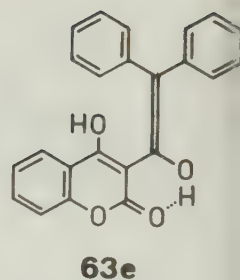
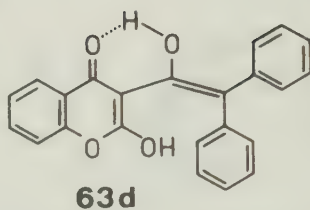
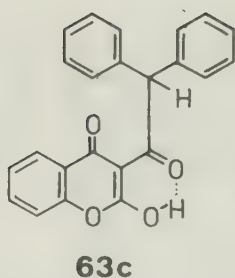


Auch beim Umsetzen von 4-Hydroxycoumarin mit DPK in Anisol unter Zusatz von Triäthylamin entstand schon nach dreißigminütigem Erhitzen Substanz **B** (vergl. 3.).

3.2. Verbindung B

B hat die gleiche Summenformel wie **A**. Zieht man außerdem die Umlagerung von **A** in **B** in Betracht, wird das Vorliegen des C-Acyl-Derivates **63** wahrscheinlich, wobei die tautomeren Formen **a** - **g** diskutierbar sind:





Das UV-Spektrum hat ein Maximum bei 331 nm. Das IR-Spektrum (in KBr und CDCl_3) zeigt im Carbonylbereich Absorptionen bei 1720 cm^{-1} (Lactoncarbonyl) und 1615 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung). Eine breite flache Bande bei ca. 3000 cm^{-1} deutet auf die OH-Valenzschwingung einer chelatisierten Hydroxylgruppe hin.

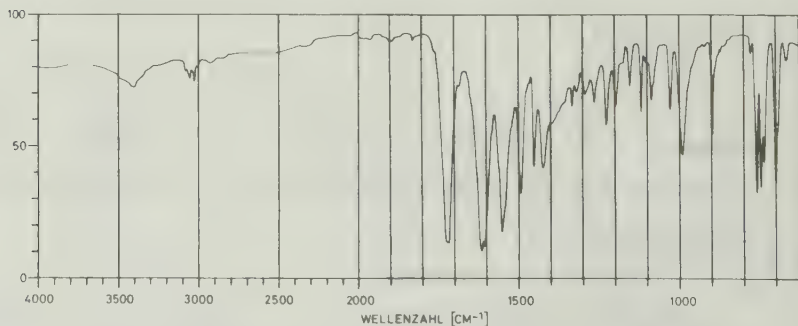


Abb. 5: IR-Spektrum von Verbindung 63f (in KBr)

Im NMR-Spektrum - in CDCl_3 gemessen - erscheint ein (bei D_2O -Zugabe verschwindendes) Singulett bei $\delta = 17,28$ ppm. Dieses Signal entspricht, in guter Übereinstimmung mit dem Verhalten von

65 (17,68 ppm), einer chelatisierten OH-Gruppe (a) wie in den Formeln **63b**, **63c**, **63f** und **63g**. Bei 8,05 ppm erkennt man ein Doppeldoublett, das dem Proton b zuzuordnen ist. Die aromatischen Protonen erscheinen als Multiplet bei 7,75-7,15 ppm. Anstelle eines Ein-Protonen-Signals bei ca. 5,0 ppm (Diphenylmethyl-Proton) ist ein Singulett bei 6,90 ppm zu beobachten, das dem Proton c entspricht. Somit ist in CDCl_3 das Gleichgewicht des 4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-cumarins (**63b**) zu Gunsten der tautomeren Form **63f** verschoben.

In Pyridin liegt die Substanz offensichtlich in einer anderen tautomeren Form vor; bei 12,13 ppm erkennt man ein mit D_2O austauschbares Singulett, das zwei Protonen entspricht (das aus dem Aromatenbereich heraustretende Doppeldoublett bei 8,02 ppm ist dem H-C5 zuzuordnen). Somit ist Formel **63e** in Betracht zu ziehen.

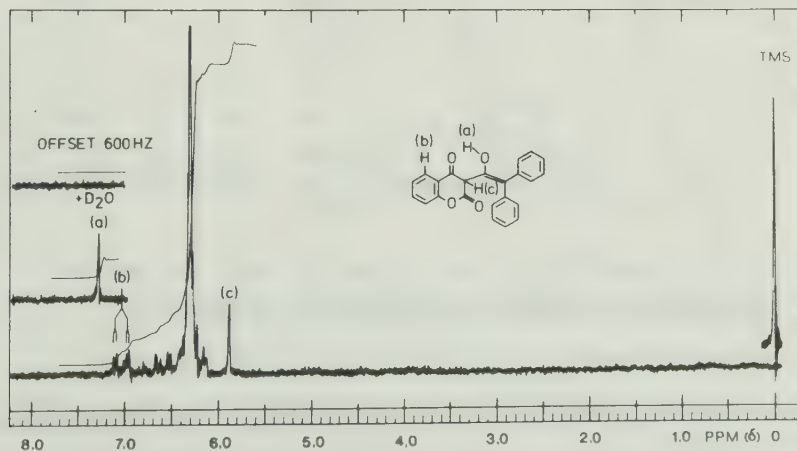


Abb. 6: NMR-Spektrum von Verbindung **63f** in CDCl_3

Reg. Bereich verschoben um 60 Hz

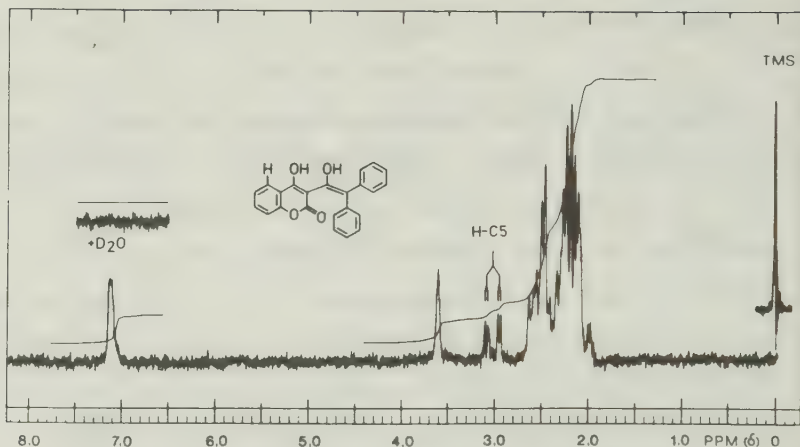
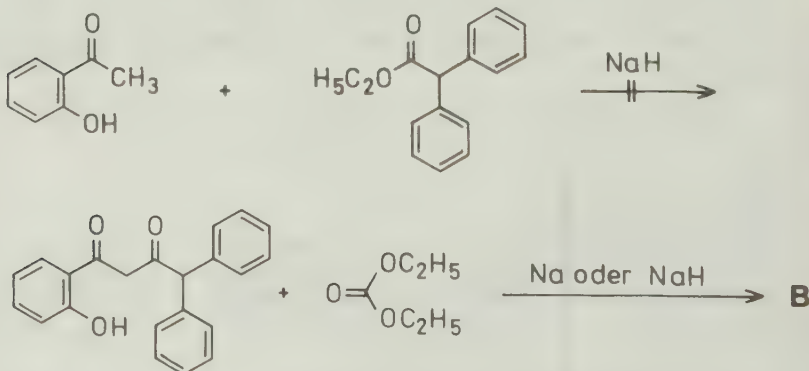


Abb. 7: NMR-Spektrum von Verbindung 63e in Pyridin d_5
Reg. Bereich verschoben um 300 Hz

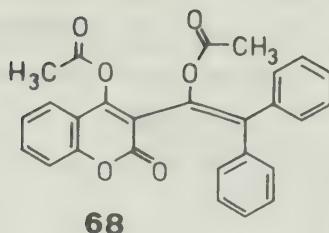
Eine andere Synthese von **B** = **63** - wie folgt beschrieben - scheiterte in der ersten Stufe (71-73, 161).



3.2.1. Reaktionen von **63** mit elektrophilen Reagentien

3.2.1.1. Acetylierung

Durch Reaktion von **63** mit Acetylchlorid entstand eine Substanz, die, dem Massenspektrum nach, zwei Acetylgruppen enthält, also nach **68** zu formulieren ist.



Im IR-Spektrum beobachtet man im Bereich $1600-1800\text{ cm}^{-1}$ vier Absorptionen bei 1780 , 1760 , 1740 und 1615 cm^{-1} . Der Vergleich mit dem IR-Spektrum der Ausgangsverbindung (**63f**) zeigt eine Verschiebung des Lactoncarbonyls um 20 cm^{-1} nach höheren Frequenzen. Die Estercarbonylbanden bei 1780 und 1760 cm^{-1} kommen neu hinzu. Die Absorption der C=C-Doppelbindung liegt in beiden Spektren bei 1615 cm^{-1} .

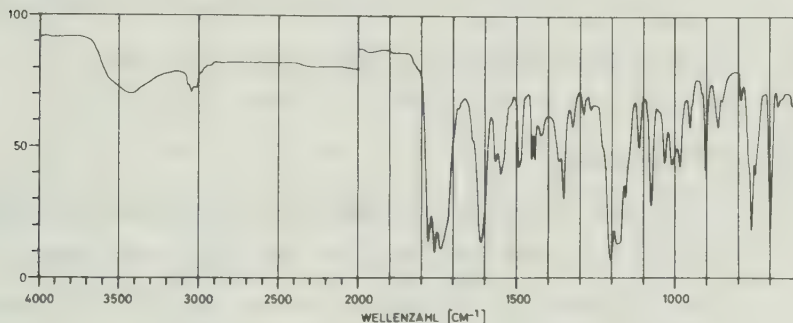


Abb. 8: IR-Spektrum von Verbindung 68 (in KBr)

Das NMR-Spektrum (in CDCl_3) beweist die Formel **68**. Neben dem für die aromatischen Protonen auftretenden Multipllett ($7,50-7,10\text{ ppm}$) zeigt das Spektrum zwei Singulettts bei $2,42$ und $1,97\text{ ppm}$, deren Intensitäten jeweils drei Protonen entsprechen. Die Acetylgruppe im Cumarinanteil des Moleküls sollte wegen des Einflusses der $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe zu tieferem Feld verschoben sein

als die Acetylgruppe der Seitenkette. Diese Annahme wird durch den Vergleich mit dem NMR-Spektrum von 4-Acetoxy-cumarin in CDCl_3 bestätigt: das entsprechende Acetylgruppen-Signal liegt hier bei 2,43 ppm.

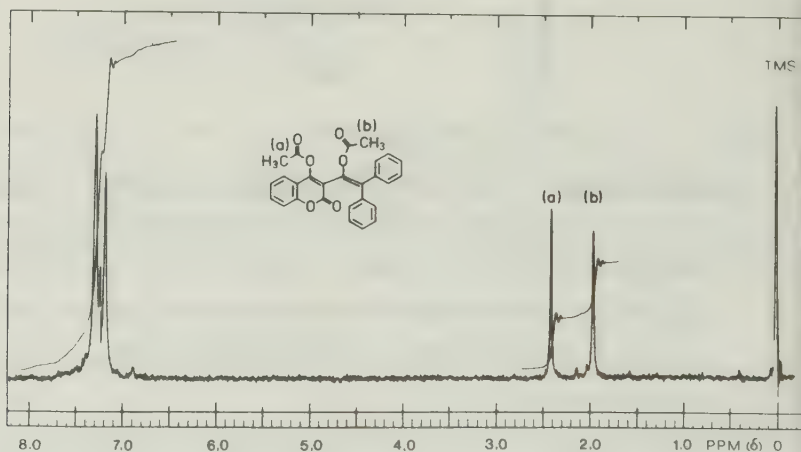
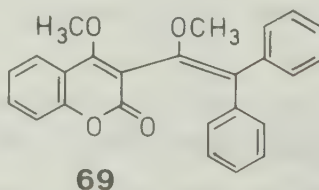


Abb. 9: NMR-Spektrum von Verbindung 68 in CDCl_3

3.2.1.2. Methylierung

Bei der Umsetzung von **63** mit Diazomethan in Methanol entstand eine Verbindung, die dem Massenspektrum nach ein Dimethyl-Derivat ist; eine Formulierung nach **69** ist wahrscheinlich.



Das UV-Spektrum zeigt ein Maximum bei 317 nm. Im IR-Spektrum (in KBr) sind wenig intensive Banden im Bereich von 3080 cm^{-1} zu erkennen, die den CH-Valenzschwingungen und den

OCH_3 -Gruppen (2820 cm^{-1}) entsprechen. Die starke Absorption bei 1730 cm^{-1} deutet auf eine Lactonstruktur hin.

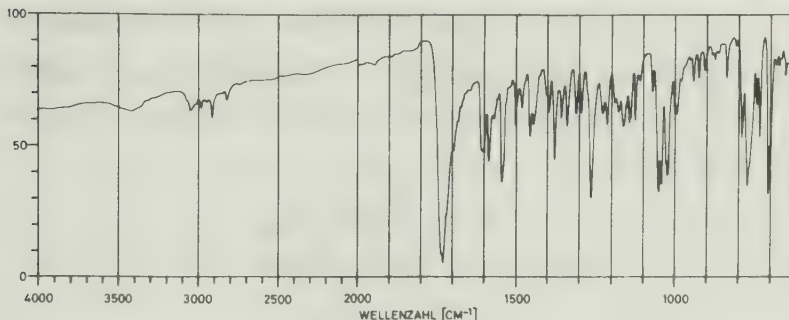


Abb. 10: IR-Spektrum von Verbindung 69 (in KBr)

Das NMR-Spektrum zeigt neben den aromatischen Protonen, die als Multiplett bei 7,78-7,00 ppm auftreten, zwei Singuletts für zwei Methoxylgruppen bei 4,41 und 3,71 ppm. Da das für eine Chromonstruktur charakteristische Doppeldublett des H-C5 fehlt, dürfte Verbindung **69** vorliegen. Analog der Acetylverbindung ist der am Pyronring sitzenden Methoxylgruppe das zu tieferem Feld verschobene Signal zuzuordnen.

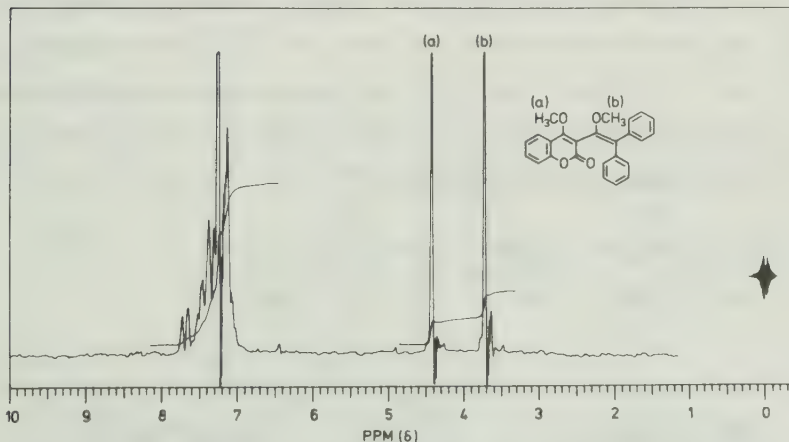
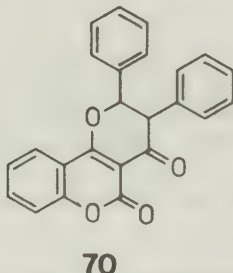


Abb. 11: NMR-Spektrum (100 MHz) von Verbindung 69 in CDCl_3
Reg. Bereich 1000 Hz, Aufnahme nach dem CAT-Verfahren

3.2.1.3. Cyclisierungsversuch mit Benzaldehyd

Nach einer amerikanischen Patentvorschrift ¹⁶²⁾ entsteht aus 4-Hydroxy-3-phenylacetyl-cumarin mit Benzaldehyd bei Gegenwart von wenig Piperidin in Chloroform als Lösungsmittel das 2,3-Diphenyl-2H,5H-pyrano [3,2-c]benzopyran-4(3H),5-dion (**70**):

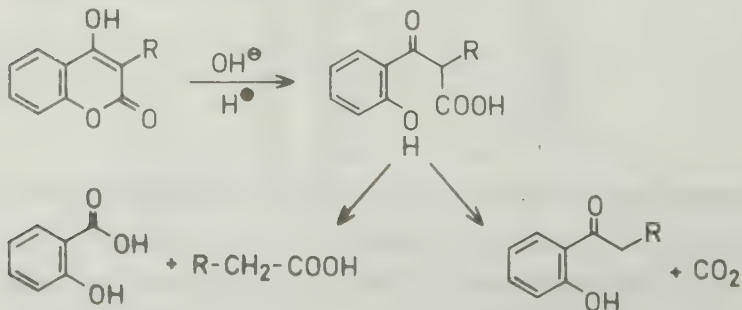


Die Umsetzung von 4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-cumarin (**63**) blieb ohne Erfolg.

3.2.2. Reaktionen von **63** mit nucleophilen Reagentien

3.2.2.1. Hydrolyse

Die alkalische Hydrolyse ist eine wichtige Abbaureaktion zur Strukturaufklärung von Cumarin- ¹⁶³⁾ und Chromon-Derivaten ¹⁶⁴⁾. Dabei kann - je nach Reaktionsbedingungen - nach der Ringöffnung Säure- oder Ketonspaltung der β -Dicarbonylverbindung beobachtet werden ⁸⁸⁾.



In der Literatur sind jedoch Schwierigkeiten sowie ergebnislose Versuche bei der Hydrolyse von 4-Hydroxycumarinen beschrieben worden (165-167).

Verbindung **63** ließ sich erst nach vierzigstündigem Kochen in einem 20-prozentigen KOH-Dioxan-Äthanol-Wasser-Gemisch hydrolysieren. Der Methylenchlorid-Extrakt der angesäuerten Lösung enthielt dem Dünnschichtchromatogramm entsprechend zwei Substanzen. Eine davon konnte durch Ausschütteln mit Sodalösung isoliert und als Salicylsäure identifiziert werden. Der Methylenchlorid-Rückstand - eine farblose Flüssigkeit - konnte auf Grund des Spektrenvergleiches als ein Gemisch von Diphenylmethan und Benzophenon identifiziert werden (s. Tabelle 3).

Tabelle 3

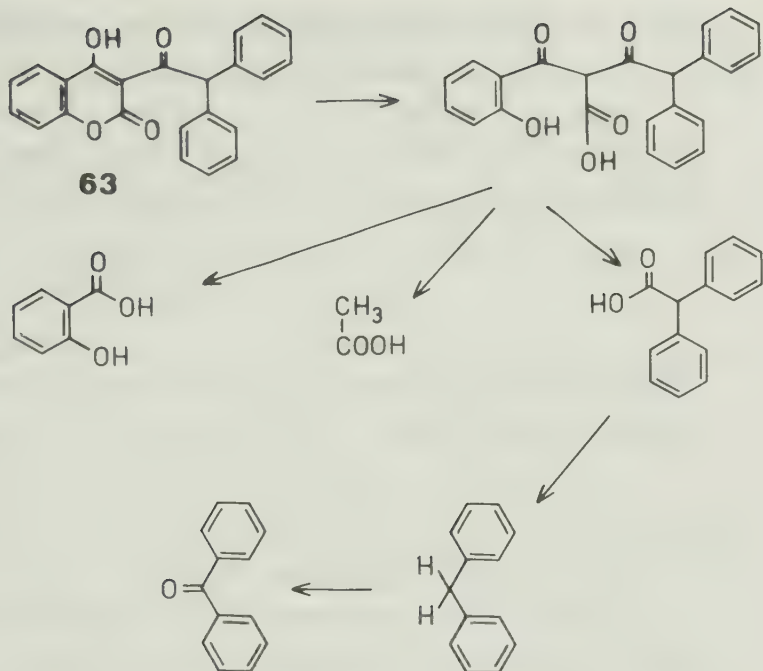
MS	Diphenylmethan m/e	Benzophenon m/e	Gemisch beider Verbindungen m/e
M^+		182	182
M^+	168		168
$C_6H_5-CO^+$		105	105
$C_7H_7^+$	91		91
NMR in $CDCl_3$	[ppm (δ)]	[ppm (δ)]	[ppm (δ)]
Arom. $>C-H$	7,19-7,60	7,35-7,60	7,30-7,60
$>CH_2$	3,95		4,12

Tabelle 3 (Fortsetzung)

IR	Diphenylmethan [cm ⁻¹]	Benzophenon [cm ⁻¹]	Gemisch beider Verbindungen [cm ⁻¹]
Arom. ≥C-H	3080	3080	3080
	3060		3060
	3020	3040	3020
>CH ₂	2900		2900
	2830		2830
Aryl- $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ -Aryl		1655	1660
		1650	1645
Arom. Ringe	1600	1595	1600
	1495	1570	1495

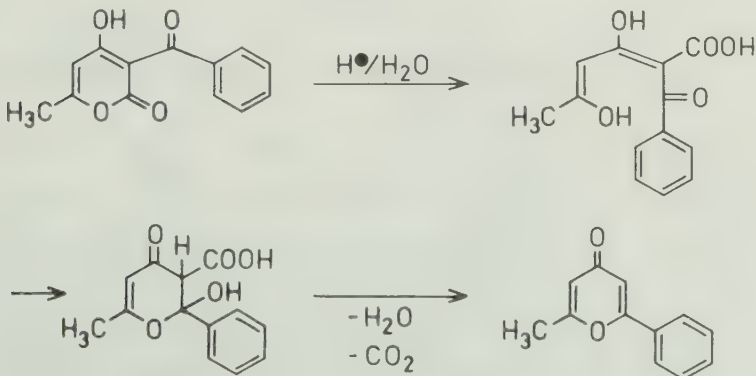
Schließlich gelang es mir noch, das Benzophenon als Oxim aus dem Gemisch abzutrennen.

Das Entstehen der Hydrolyseprodukte ist durch Aufspalten von **63** in Salicylsäure, Essigsäure und Diphenylelessigsäure sowie Decarboxylieren von Diphenylelessigsäure zu verstehen. Benzophenon muß durch Oxydation des Diphenylmethans entstanden sein. Beim vierzigstündigen Erhitzen von Diphenylmethan in einem siedenden 20-prozentigen KOH-Dioxan-Äthanol-Wasser-Gemisch ließ sich nur die Ausgangssubstanz zurückgewinnen; es entstand kein Benzophenon.

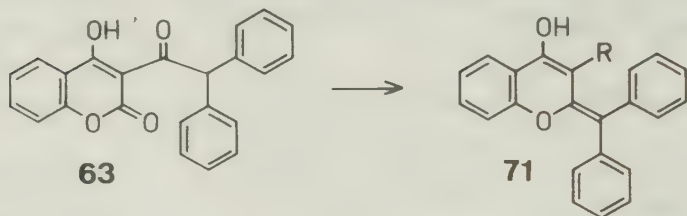


.2.2.2. Acyl-Lacton-Umlagerung

Es ist bekannt, daß sich mono- und bicyclische α -Acyl- δ -Lactone durch Einwirkung einer Chlorwasserstoff-Äthanol-Lösung oder von wäßrigen Säuren einer Acyl-Lacton-Umlagerung unterziehen können ^{159,168}).



Bei einer entsprechenden Reaktion sollte man erwarten, daß sich das Acyllacton **63** in **71** umlagert.

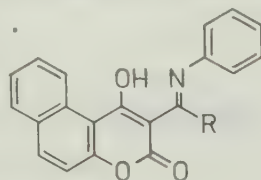


R = -H, -COOH

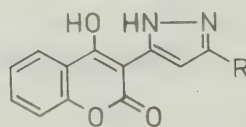
63 reagierte jedoch trotz mehrfacher Variation der Versuchsbedingungen nicht.

3.2.2.3. Aminolyse

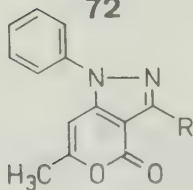
Zahlreiche Autoren beschreiben die Reaktionen von 4-Hydroxy-2-pyron sowie 4-Hydroxycumarin und deren Derivaten mit Aminen, wie Anilin ⁹³⁾, Hydrazin und Phenylhydrazin ^{90,169)}, Äthylen- und Phenylendiamin ¹⁶⁹⁾ sowie Hydroxylamin ^{170,171)}. Die 3-Acyl-Derivate reagieren ohne Öffnung des Heteroringes, z.B. mit Anilin zu Schiff'schen Basen **72**, mit Hydrazinhydrat und Phenylhydrazinhydrochlorid zu Pyrazolen **73** bzw. Pyrano-pyrazolen **74** und mit Hydroxylamin zu Pyrano-isoxazolen **75**.



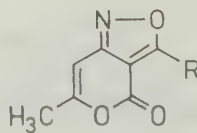
72



73



74



75

Der Versuch, Verbindung **63** mit überschüssigem Anilin in Äthanol umzusetzen, schlug - evtl. wegen sterischer Hinderung oder zu geringer Nucleophilie des Anilins - fehl. Mit Methylamin reagierte **63** dagegen zu einer Verbindung, deren CHN-Analyse und Massenspektrum (M^+ -Wert 369) die Summenformel $C_{24}H_{19}NO_3$ ergibt. **63** hat sich demnach mit Methylamin im Molverhältnis 1:1 unter Wasserabspaltung umgesetzt.

Das UV-Spektrum zeigt ein Maximum bei 330 nm. Im IR-Spektrum sind aromatische CH-Valenzschwingungen im Bereich von 3000-3100 cm^{-1} zu beobachten. Neben einer Absorption für die CH_3 -Gruppe (2940 cm^{-1}) ist eine Lactoncarbonylbande (1690 cm^{-1}) zu erkennen sowie eine Bande bei 1610 cm^{-1} (C=C-Doppelbindungen). Eine NH-Bande fehlt, eine breite bei ca. 2500 cm^{-1} beginnende Bande deutet auf eine chelatisierte OH-Gruppe hin.

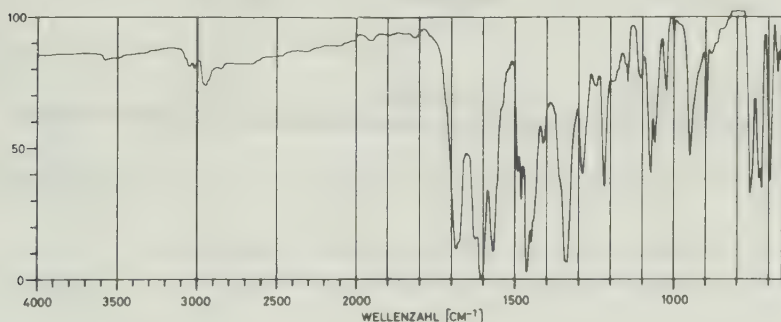


Abb. 12: IR-Spektrum von Verbindung 76 (in KBr)

Im NMR-Spektrum - in $CDCl_3$ gemessen - taucht bei 14,6 ppm ein Signal für ein mit D_2O austauschbares Proton auf, das der stark chelatisierten OH-Gruppe zugeordnet werden kann. Bei 8,13 und 8,00 ppm zeigen sich zwei gespaltene Signale, die zwei Protonen entsprechen. Der Vergleich mit dem unter D_2O -Zusatz hergestellten Spektrum ergibt, daß sich hier beide Signale überlagern: das

gespaltene, bei D_2O -Zugabe verschwindende Singulett bei 8,00 ppm (NH-Gruppe) überdeckt teilweise das Doppeldublett bei 8,07 ppm, $J_o = 7$ Hz, $J_m = 2$ Hz, (C5-Proton). Die aromatischen Protonen ergeben ein Multiplett bei 7,57-7,07 ppm. Die N-Methyl-Gruppe tritt als Dublett mit der chemischen Verschiebung von 2,75 ppm auf. Die Aufspaltung ist auf die Kopplung mit der benachbarten NH-Gruppe ($J = 5$ Hz) zurückzuführen, da nach dem Austausch mit D_2O das CH_3 -Signal als Singulett erscheint.

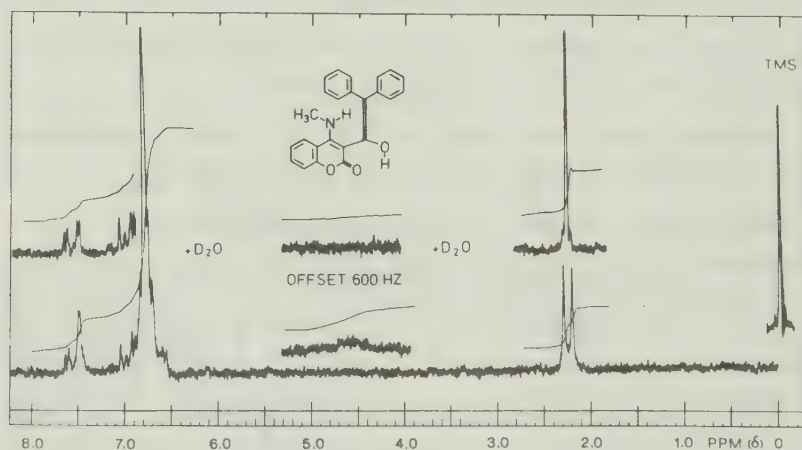
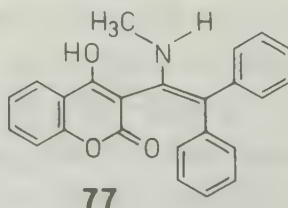
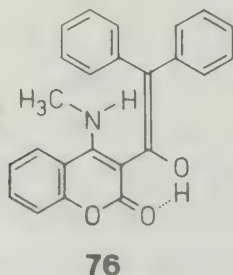
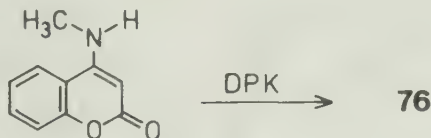


Abb. 13: NMR-Spektrum von Verbindung 76 in $CDCl_3$
Reg. Bereich verschoben um 30 Hz

Auf Grund der aufgeführten Daten sind die Enamin-Strukturen **76** und **77** denkbar:



Den Beweis für das Vorliegen von Verbindung **76** konnte ich durch eine zweite Synthese erbringen:



Die Umsetzung erfolgte mit oder ohne Zusatz von katalytischen Mengen Triäthylamin in Anisol.

Mit Hydrazin reagierte **63** zu einer Verbindung mit der Summenformel $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. **63** hat sich demnach mit Hydrazin unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser umgesetzt.

Im IR-Spektrum erkennt man eine scharfe NH-Absorption bei 3280 cm^{-1} . Gegenüber **63** ist die Lactonbande um 10 cm^{-1} nach 1710 cm^{-1} verschoben. Eine schwache Bande bei 1630 cm^{-1} entspricht einer C=N-Bindung.

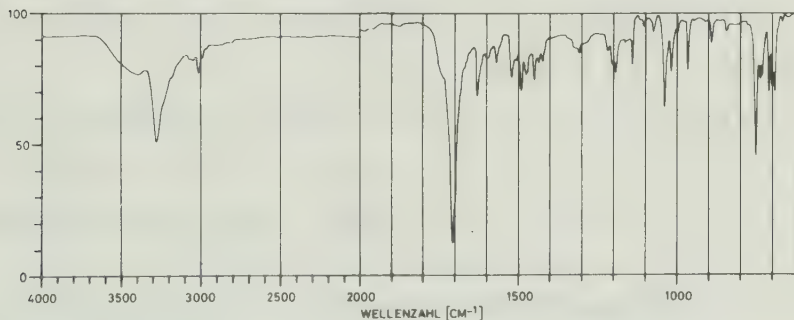
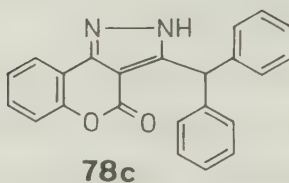
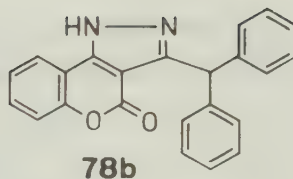
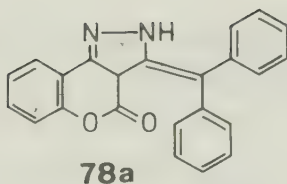


Abb. 14: IR-Spektrum von Verbindung **78** (in KBr)

Demnach sollte ein Coumarino-pyrazol entstanden sein; die Verbindungen **78a**, **b** und **c** sind zu diskutieren.

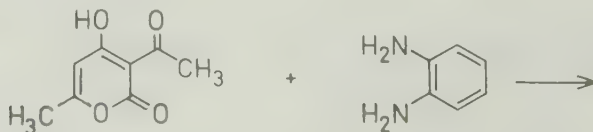


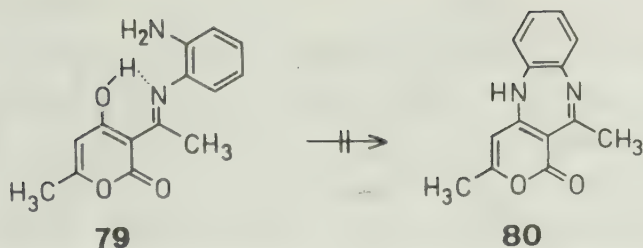
Das in CF_3COOH gemessene NMR-Spektrum zeigt bei 8,22 ppm ein Doppeldublett ($J = 8 \text{ Hz}$), das einem C5-Proton entspricht. Die aromatischen Protonen treten mit einem Multiplett bei 7,93-7,13 ppm auf. Das Ein-Protonen-Signal bei 6,46 ppm entspricht wahrscheinlich dem H-C3 in Formulierung **78a**. Das Signal des Diphenylmethyl-Protons (in Formulierung **78b** und **c**) müßte wie Spektrenvergleiche (ebenfalls in CF_3COOH) zeigen zu höherem Feld verschoben sein:

Diphenylmethyl-Proton = 5,60-5,20 ppm (in Verbindungen mit Diphenylacetyl-Resten)

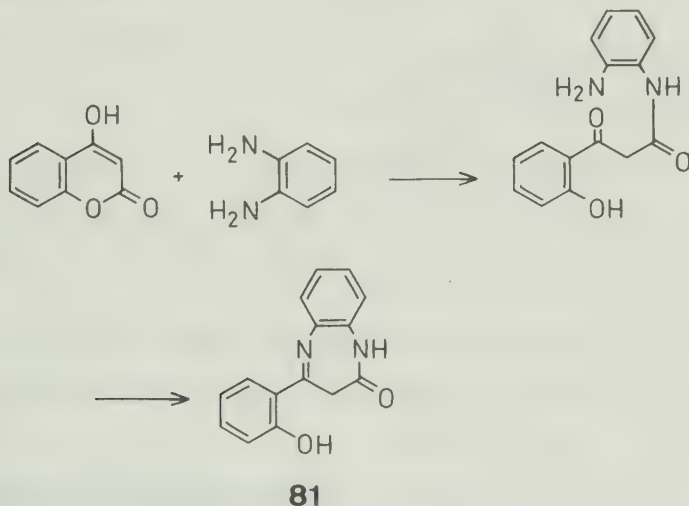
= 6,08 ppm (in Diphenylmethyl-benzimidazol)

STRAKOV und Mitarb.¹⁶⁹⁾ war es nicht gelungen, aus Dehydracensäure mit o-Phenylendiamin über die Schiff'sche Base **79** ein Diazepin **80** herzustellen.



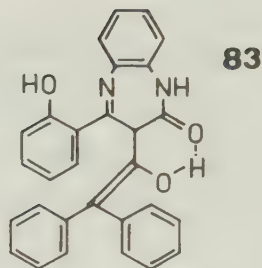
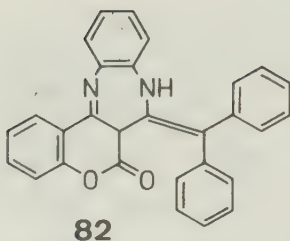


Beim Erhitzen von 4-Hydroxycumarin mit der äquimolaren Menge o-Phenylendiamin in Xylol wird der Cumarinring geöffnet und es bildet sich das 1,5-Benzodiazepin **81** ⁺⁾ .



Es schien mir interessant zu untersuchen, ob sich bei der Umsetzung von **63** mit o-Phenylendiamin ein Benzodiazepin, z.B. **82** oder **83** , herstellen lasse:

⁺⁾ Herrn Dr. W. Löwe, Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin. danke ich für diese Mitteilung.



Während **63** mit o-Phenylendiamin beim Erhitzen in Äthanol nicht reagierte, entstand nach dreizehnstündigem Kochen mit Äthylendiamin ein Reaktionsprodukt, das sich auch nach wochenlangem Stehen bei Zimmertemperatur bildete. Es handelt sich um eine schwerlösliche, farblose Substanz, die aus Dimethylformamid umkristallisiert werden konnte.

Das Maximum des UV-Spektrums liegt bei 333 nm. Das in KBr gemessene IR-Spektrum zeigt bei 2940 cm^{-1} eine CH_2 -Absorption. Für die Lactonstruktur spricht eine Bande bei 1695 cm^{-1} . Im NMR-Spektrum (in CF_3COOH) ist ein Doppeldublett bei 8,05 ppm zu sehen (für H-C5 charakteristisch) und ein Singulett bei 6,53 ppm, das dem H-C3 zugeordnet werden kann. Weitere wenig aufgelöste Signale liegen im Aliphatenbereich.

Das Massenspektrum zeigt eine Molekularmasse von 794, die für eine Reaktion von **63** und Äthylendiamin unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser und einem Äquivalent Wasserstoff spricht. Aus den CHN-Werten läßt sich aber keine passende Summenformel berechnen.

Ich erhielt bei der Reaktion von **63** mit o-Phenylendiamin in siedendem Xylol eine Verbindung, deren Massenspektrum eine Molekularmasse von 252 anzeigt und die die Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ besitzt. Demnach ist weder **82** noch **83** sondern das Benzodi-

azepin **81** entstanden.

Das Maximum des UV-Spektrums liegt bei 350 nm. Das IR-Spektrum (in KBr) zeigt eine Absorption bei 3195 cm^{-1} (NH-Valenzschwingung) sowie Banden bei 3105, 3060, 2965 und 2900 cm^{-1} (CH-Valenzschwingung). Im Bereich von ca. $2500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ erkennt man eine charakteristische breite Bande (intramolekular chelatisierte OH-Gruppe) und bei 1670 cm^{-1} liegt eine starke Absorption (NH-C=O in größerem Ring).

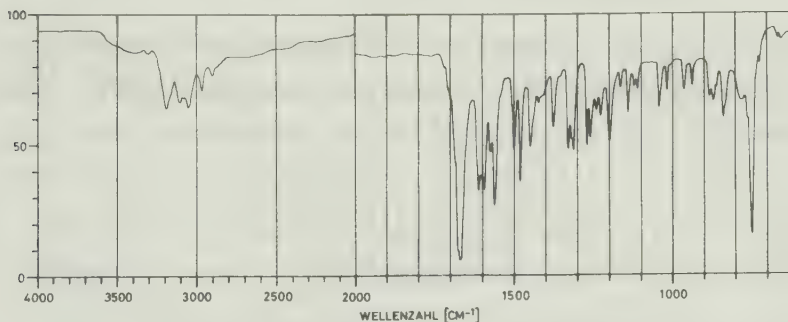


Abb. 15: IR-Spektrum von Verbindung 81 (in KBr)

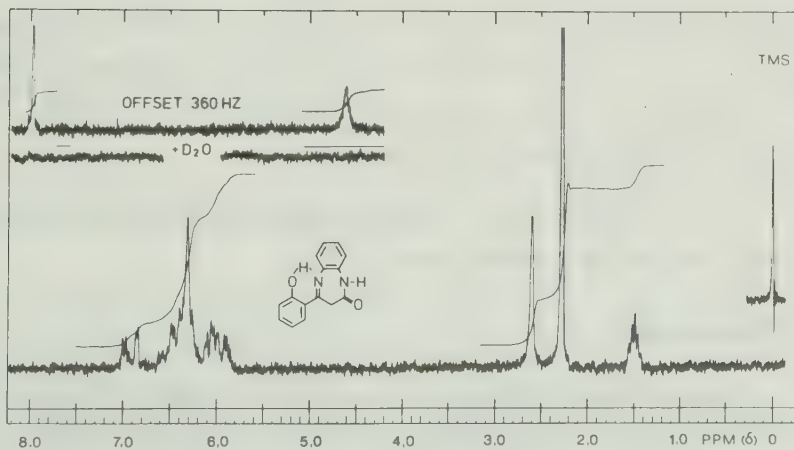
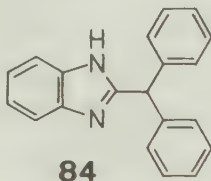


Abb. 16: NMR-Spektrum von Verbindung 81 in DMSO d_6
Reg. Bereich verschoben um 60 Hz

Das NMR-Spektrum (in DMSO d_6) zeigt bei 13,97 und 10,58 ppm Ein-Protonen-Signale, die nach D_2O -Zusatz verschwinden. Sie entsprechen den OH- bzw. NH-Protonen. Das Doppeldublett bei 7,92 ppm ($J_O = 8$ Hz, $J_m = 2$ Hz) wird durch das H-C6 hervorgerufen, die restlichen aromatischen Protonen tauchen als Multiplett im Bereich von 7,60-6,60 ppm auf. Das Signal bei 3,60 ppm ist der Methylengruppe zuzuordnen. Die aus 4-Hydroxycumarin bzw. aus 4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-cumarin mit o-Phenylendiamin hergestellten Verbindungen sind identisch.

Die bei der Reaktion mit **63** abgespaltene Diphenylelessigsäure sollte mit o-Phenylendiamin das Benzimidazol **84** bilden können.



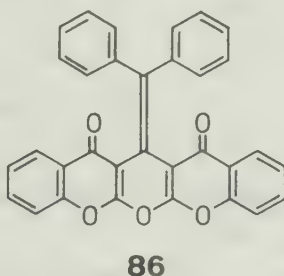
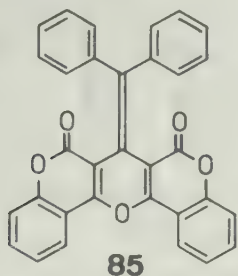
Tatsächlich läßt sich bei der Umsetzung von **63** mit o-Phenylendiamin im Verhältnis 1:2 das Diphenylmethyl-benzimidazol **84** isolieren. Die Verbindung ist von PORAI-KOSHITS und Mitarb. ¹⁷²⁾ bereits 1947 synthetisiert worden.

Mit Hydroxylaminhydrochlorid reagierte **63** trotz Variation der Versuchsbedingungen nicht ¹⁷³⁾.

3.3. Verbindung C

C ist eine hochschmelzende, grünlich gefärbte Substanz mit der Molekularmasse 482 (Massenspektrum). In Verbindung mit der CH-Analyse ergibt sich $C_{32}H_{18}O_5$ als Summenformel, die auf eine Umsetzung von zwei Äquivalenten 4-Hydroxycumarin mit einem Äqui-

valent DPK unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser hinweist. Es könnte Verbindung **85** oder **86** entstanden sein.



In der Literatur sind bereits Verbindungen vom Typ **85** beschrieben (10,174,175); z.B. entstehen durch Reaktion von Yliden-3,3'-bis-4-hydroxycumarinen mit Acetanhydrid in Pyridin die entsprechenden Biscumarino[4,3-b-3',4'-e]pyrane.

Das Absorptionsmaximum des UV-Spektrums liegt bei 325 nm. Das IR-Spektrum zeigt zwischen 3100 und 3000 cm^{-1} schwache Absorptionen (CH-Valenzschwingungen), im Carbonylbereich sind drei Banden bei 1740, 1650 und 1615 cm^{-1} zu erkennen. Diese Daten stimmen gut mit der Formel **85** überein (Lactoncarbonylbande bei 1740 cm^{-1} , die dem gekreuztkonjugierten Divinyläther-System zuzuordnende Bande bei 1650 cm^{-1} 176-178). Bei Vorliegen von **86** sollte man anstelle der Lactoncarbonyl- eine Chromoncarbonylbande bei 1640 cm^{-1} vorfinden. Die Absorption bei 1615 cm^{-1} entspricht den C=C-Doppelbindungen.

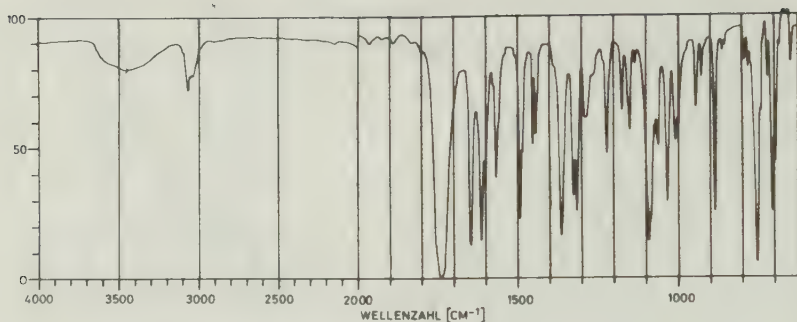


Abb. 17: IR-Spektrum von Verbindung 85 (in KBr)

Im NMR-Spektrum - in CF_3COOH gemessen - tauchen nur Signale im Aromatenbereich auf. Da die entstandene Verbindung symmetrisch gebaut ist, entspricht das Doppeldublett bei 8,23 ppm ($J_o = 7$ Hz, $J_m = 2$ Hz) den beiden Protonen in 5- und 5'-Stellung. Das Multiplett bei 7,90-7,08 ppm ist den restlichen 16 aromatischen Protonen zuzuordnen.

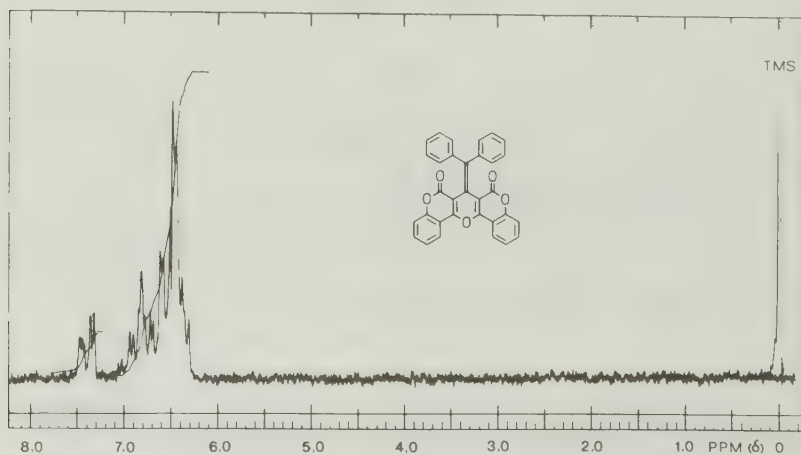
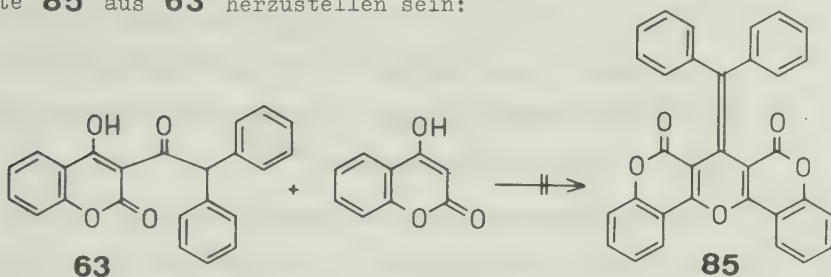


Abb. 18: NMR-Spektrum von Verbindung 85 in CF_3COOH
Reg. Bereich verschoben um 50 Hz

Da beim Zusammenschmelzen von 4-Hydroxycumarin und DPK (Methode I) die Verbindungen **63** und **85** entstanden, sollte **85** aus **63** herzustellen sein:

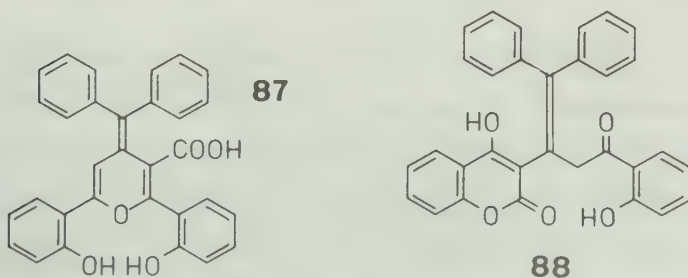


Bei sämtlichen Umsetzungen (Methode I mit und ohne Basenzusatz; Zugabe von wasserentziehenden Mitteln ¹⁷⁹) gelang es mir jedoch nur, die Ausgangsprodukte zu isolieren.

3.3.1. Ringspaltungsreaktionen von **85** mit nucleophilen Reagentien

3.3.1.1. Hydrolyse

85 läßt sich in einem KOH-Äthanol-Wasser-Gemisch zu einer farblosen Verbindung hydrolysieren, deren Massenspektrum einen M^+ -Peak von 474 zeigt und die die Summenformel $C_{31}H_{22}O_5$ hat. Demnach könnten zwei Ringe hydrolytisch gespalten und unter Abspaltung eines Äquivalentes Kohlendioxyd die Pyranlyden-Verbindung **87** oder das 1-(2-Hydroxyphenyl)-4,4-diphenyl-3-(4-hydroxycumarinyl-3)-3-buten-1-on entstanden sein (**88**).



Da 2,6-disubstituierte Pyranlyden-Verbindungen farbig sind (gelb bis orange), erscheint es unwahrscheinlich, daß sich **87** gebildet haben könnte. Diese Annahme wird auch durch das UV-Spektrum mit einem Maximum bei 315 nm erhärtet: die Bildung der Pyranlyden-Verbindung sollte eine bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums zeigen ¹⁸⁰).

Das IR-Spektrum zeigt im Bereich von 2500 - ca. 3400 cm^{-1} eine breite Bande, die einer chelatisierten Hydroxylgruppe zuzuordnen ist. In guter Übereinstimmung mit dem Spektrum des von IKAWA und Mitarb. ^{100,181}) dargestellten 1-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-3-(4-hydroxycumarinyl-3)-propan-1-on erkennt man im Carbonylbereich eine sehr schwache Absorption bei 1700 cm^{-1} (Lactoncarbonyl), weitere Banden bei 1670, 1630 cm^{-1} (Salicyloylgruppe) und 1610 cm^{-1} (C=C-Doppelbindung).

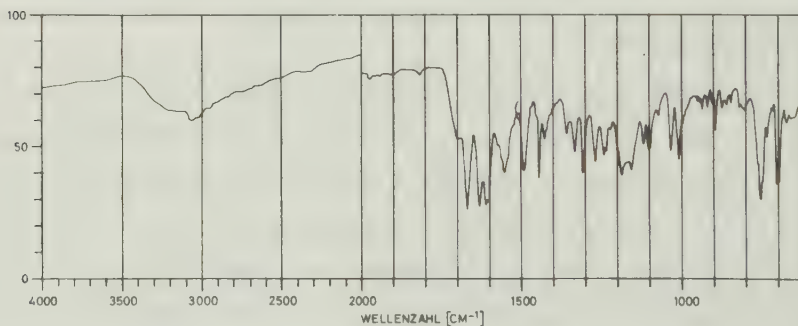


Abb. 19: IR-Spektrum von Verbindung 88 (in KBr)

Im NMR-Spektrum (in CDCl_3) erkennt man zwei (mit D_2O verschwindende) Signale bei 11,66 und 8,72 ppm, deren Integrale die Intensität jeweils eines Protons haben. Die Hydroxylgruppe des Cumarins ist zu tieferem Feld verschoben als das phenolische Hydroxyl. Das Aromatenmultiplett liegt bei 7,76-6,74 ppm. Die vier Signale im Aliphatenbereich entsprechen zwei Protonen. Das Auf-

spaltungsmuster läßt sich als AB-System auffassen, dessen Zentrum bei 4,31 ppm liegt. J_{AB} beträgt 18 Hz. Das Molekülmodell bestätigt die Nichtäquivalenz beider Protonen der Methylengruppe: die Rotation ist behindert.

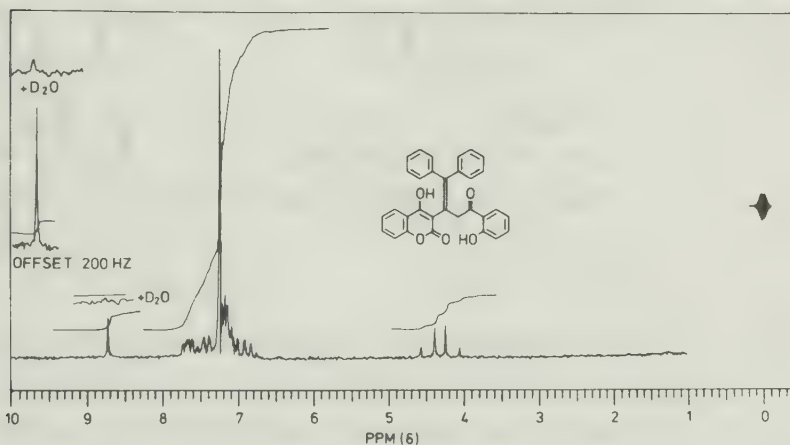
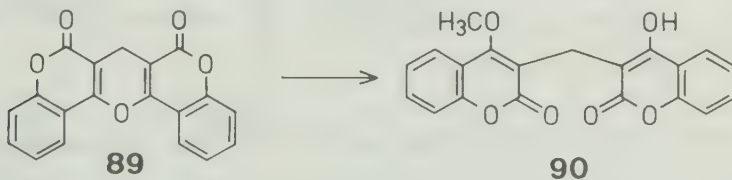


Abb. 20: NMR-Spektrum (100 MHz) von Verbindung 88 in $CDCl_3$
Reg. Bereich 1000 Hz

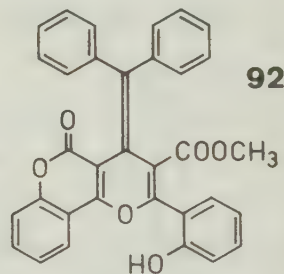
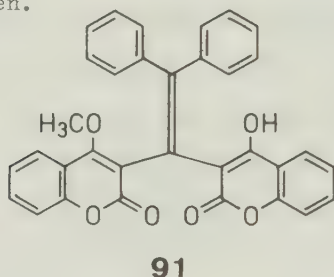
3.3.1.2. Alkoholyse

HUEBNER und Mitarb.¹⁷⁴⁾ beschreiben die Aufspaltung des Pyranringes beim Biscumarino[4,3-b-3',4'-e]pyran (**89**) mit Alkali-Methylat zum Monomethyläther des Dicumarols **90**:



Durch diese Angabe angeregt, erhitze ich **85** mit methanolischer Kalilauge und erhielt eine farblose bei 198°C schmelzende Verbindung.

Das Massenspektrum (M^+ -Wert 514) und die CH-Analyse ergeben $C_{33}H_{22}O_6$ als Summenformel. Die Öffnung eines Ringes, z.B. unter Bildung von **91**, ist demnach wahrscheinlich. Möglicherweise ist aber auch ein Lactonring geöffnet worden und **92** entstanden.



Das UV-Spektrum mit einem Maximum bei 320 nm spricht für Formulierung **91** (vergl. 3.3.1.1.). Das IR-Spektrum zeigt im CH-Valenzschwingungsbereich unterhalb der Banden für aromatische CH-Gruppen ($3075-3000\text{ cm}^{-1}$) weitere Absorptionen für Methyl- (2960 cm^{-1}) und Methoxylgruppen (2860 cm^{-1}). Im Carbonylbereich erkennt man eine intensive Bande bei 1715 cm^{-1} , die dem Lactoncarbonyl zuzuordnen ist. Die bei 1680 cm^{-1} vorhandene schwache Bande entspricht möglicherweise dem Enoläther. Das Vorliegen von **92** sollte neben einer Lactoncarbonylbande weitere Absorptionen bei ca. 1740 und 1650 cm^{-1} für den Ester und das gekreuztkonjugierte Divinyläther-System zur Folge haben.

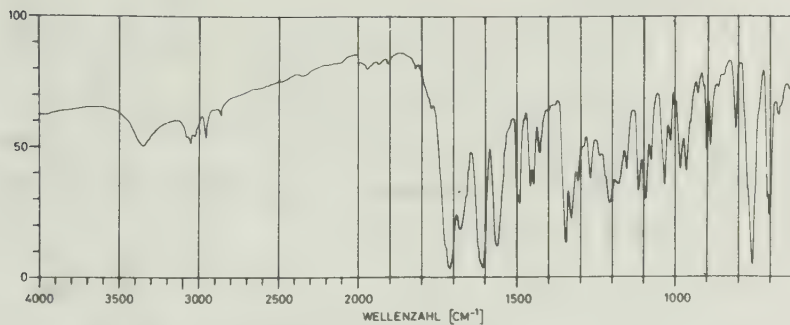


Abb. 21: IR-Spektrum von Verbindung 91 (in KBr)

Im NMR-Spektrum - in deuteriertem Chloroform gemessen - taucht ein (nach D_2O -Zugabe verschwundenes) Signal, der Cumarin-Hydroxylgruppe entsprechend, bei 9,57 ppm auf. Das Aromatenmultiplett liegt bei 7,90-6,90 ppm. Ein weiteres Signal bei 4,57 ppm, dessen Integral drei Protonen anzeigt, ist der Methoxylgruppe zuzuordnen.

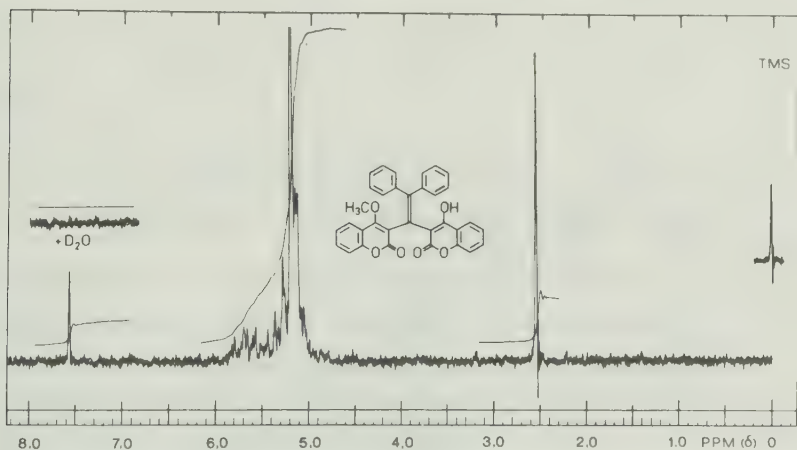
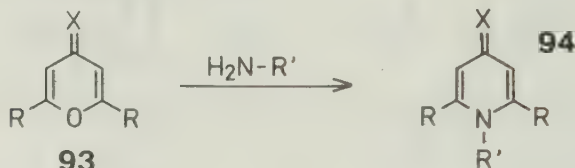


Abb. 22: NMR-Spektrum von Verbindung 91 in $CDCl_3$
Reg. Bereich verschoben um 120 Hz

3.3.1.3. Aminolyse ;

2,6-Disubstituierte Pyranyliden-Verbindungen, die in 4-Stellung einen elektronenziehenden Substituenten besitzen (**93**), lassen sich, wie EIDEN¹⁷⁷⁾ 1960 zeigen konnte, mit Ammoniak und primären Aminen in Pyridinylden-Verbindungen (**94**) überführen¹⁸²⁻¹⁸⁴⁾.



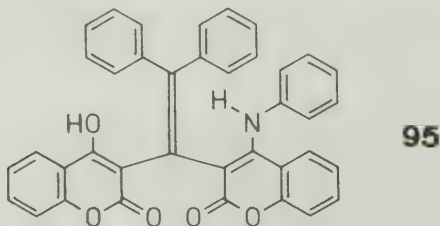
HUEBNER und Mitarb.¹⁷⁴⁾ dagegen berichten, daß bei Einwirkung von wäßrigem Alkali, heißem Anilin oder Säure der Pyranring in Verbindungen vom Typ **85** nicht aufgespalten wird.

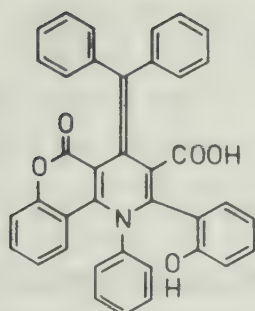
Beim Erhitzen von **85** mit Ammoniak trat keine Reaktion ein, dagegen führte mehrstündiges Erhitzen in überschüssigem siedenden Anilin zum Erfolg.

Ein UV-Spektrum der hellgelben Verbindung ließ sich wegen ungenügender Löslichkeit nicht aufnehmen.

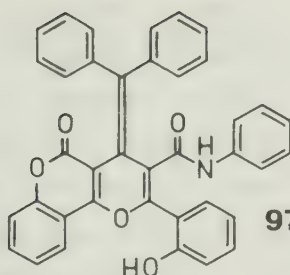
Aus dem Massenspektrum (M^+ -Wert beträgt 575) und der CHN-Analyse ergibt sich die Summenformel $C_{38}H_{25}NO_5$; die Verbindung besteht also aus äquimolaren Mengen **85** und Anilin.

Bei Öffnung des Pyranringes sind die Verbindungen **95** und **96** diskutierbar, während bei Stabilität des Ringes die Entstehung von **97** möglich sein sollte.





96



97

Im IR-Spektrum kann die breite Bande bei ca. $2500-3200\text{ cm}^{-1}$ einer chelatisierten OH-Gruppe zugeordnet werden. Bei 3260 cm^{-1} zeigt sich eine Absorption für NH-Valenzschwingungen. Im Carbo-nylbereich tauchen mehrere Banden auf, deren Lage nicht eindeu-tig zuzuordnen ist. Eine starke Absorption für eine α,β -unge-sättigte Carbonsäure fehlt ($1690-1715\text{ cm}^{-1}$), so daß nach dem IR-Spektrum Formulierung **96** auszuschließen ist. Eine sehr schwa-che Bande bei 1690 cm^{-1} könnte dem Lactoncarbonyl entsprechen. Die Absorptionen bei 1675 cm^{-1} (Enamin oder Amid) und 1645 cm^{-1} (Amid oder gekreuztkonjugierter Divinyläther) passen zu **95** und **97**. Die C=C-Doppelbindungen werden von der Bande bei 1630 cm^{-1} wiedergegeben.

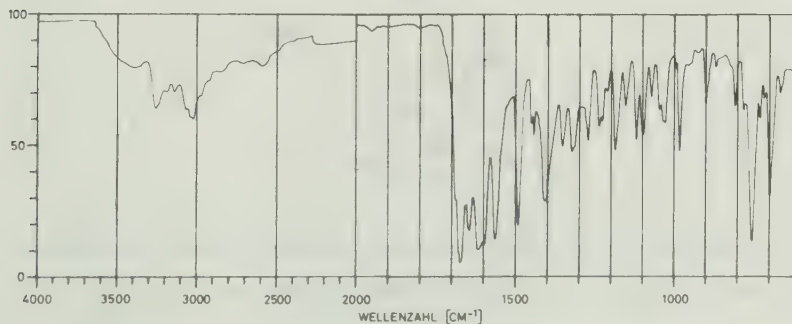
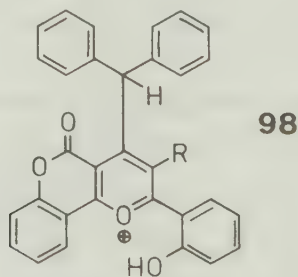


Abb. 23: IR-Spektrum von Verbindung 95 (in KBr)

Erst die NMR-Spektren (in CDCl_3 und CF_3COOH) erbringen den endgültigen Beweis für das Vorliegen von Verbindung **95**. Das in CDCl_3 gemessene Spektrum zeigt ein mit D_2O austauschbares Einprotonen-Signal bei 11,58 ppm, das der OH-Gruppe des 4-Hydroxycumarins zuzuordnen ist. Das ebenfalls einem Proton entsprechende Signal bei 9,60 ppm läßt sich erst durch Zugabe von deuterierter Trifluoressigsäure austauschen. Der Vergleich mit dem Spektrum des 4-Anilino-cumarins zeigt, daß es sich um die NH-Gruppe (9,27 ppm in $\text{DMSO } d_6$) eines Enamins handeln muß. Das Doppeldublett bei 7,78 ppm ($J_o = 8 \text{ Hz}$, $J_m = 2 \text{ Hz}$) ist auch im Vergleichsspektrum (8,27 ppm, $J_o = 8 \text{ Hz}$, $J_m = 2 \text{ Hz}$) zu erkennen und dürfte dem Proton in 5-Stellung (in Nachbarschaft zum Anilinrest) zuzuordnen sein. Die aromatischen Protonen werden als Multipllett bei 7,45-6,45 ppm wiedergegeben. Beim Vorliegen von **96** oder **97** wäre in CF_3COOH die Bildung eines Pyridinium- bzw. Pirylium-Salzes (**98**) zu erwarten und damit das Auftreten eines Singulett für das Diphenylmethyl-Proton bei ca. 6,00-6,70 ppm.



Da aber das in CF_3COOH gemessene Spektrum kein zusätzliches Signal zeigt, ist die Formulierung **95** vorzuziehen.

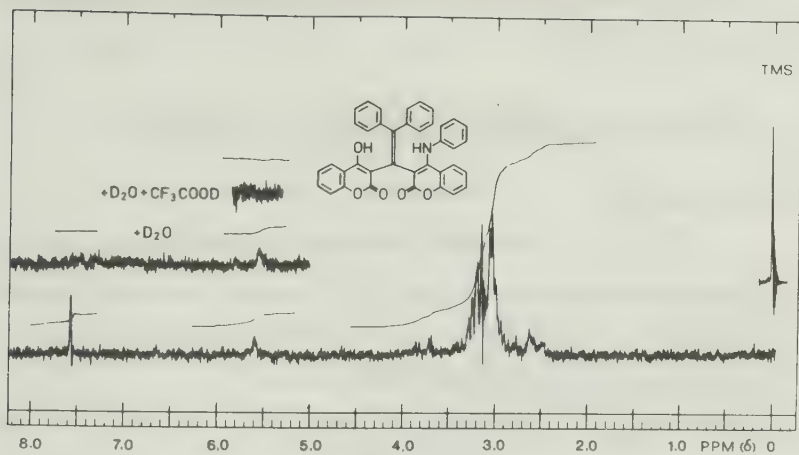


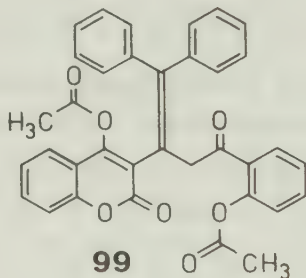
Abb. 24: NMR-Spektrum von Verbindung 95 in CDCl_3
Reg. Bereich verschoben um 240 Hz

4. 1-(2-Hydroxyphenyl)-4,4-diphenyl-3-(4-hydroxycumarinyl-3)-3-buten-1-on (88)

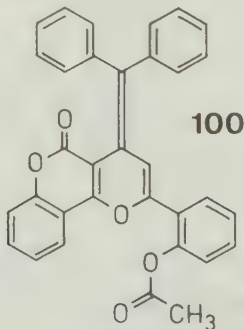
4.1. Reaktionen von 88 mit elektrophilen Reagentien

4.1.1. Acetylierung

Durch Umsetzen von **88** mit Acetanhydrid und einem Tropfen konzentrierter Schwefelsäure ¹¹²⁾ erhielt ich eine orangefarbene Substanz, deren Massenspektrum (M^+ -Peak 498) nicht auf das erwartete Diacetyl-Derivat **99** paßte.



Der Summenformel $C_{33}H_{22}O_5$ entsprechend sollte einmal acetyliert und außerdem Wasser abgespalten worden sein: eine Formulierung nach **100** ist wahrscheinlich.



Der Vergleich der UV-Spektren in Dioxan ($\lambda_{\max} = 355 \text{ nm}$) und in konzentrierter Schwefelsäure ($\lambda_{\max} = 459 \text{ nm}$) zeigt erwartungsgemäß eine bathochrome Verschiebung in saurer Lösung um 104 nm 185

Das IR-Spektrum zeigt CH-Valenzschwingungen bei $3070\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$.

Der Carbonylbereich läßt vier Banden erkennen:

1775 cm^{-1} = Arylestercarbonyl

1740 cm^{-1} = Lactoncarbonyl

1645 cm^{-1} = Divinyläther

1610 cm^{-1} = C=C-Doppelbindungen

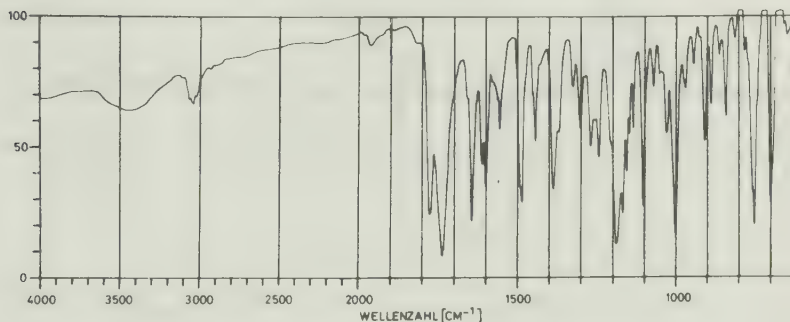


Abb. 25: IR-Spektrum von Verbindung 100 (in KBr)

Zum Nachweis der Pyranlyden-Struktur von Verbindung **100** wurden die NMR-Spektren sowohl in CDCl_3 als auch in CF_3COOH aufgenommen. In CDCl_3 liegt das Aromatenmultiplett im Bereich von $8,00\text{--}7,05\text{ ppm}$. Das Singulett bei $6,92\text{ ppm}$ entspricht dem Proton a. Die Acetylgruppe wird durch das Drei-Protonen-Signal bei $1,87\text{ ppm}$ wiedergegeben. In Trifluoressigsäure erscheint das Proton a bei $8,38\text{ ppm}$. Proton b liegt unter den aromatischen Protonen. Die Acetylgruppe ist bei $2,08\text{ ppm}$ zu erkennen.

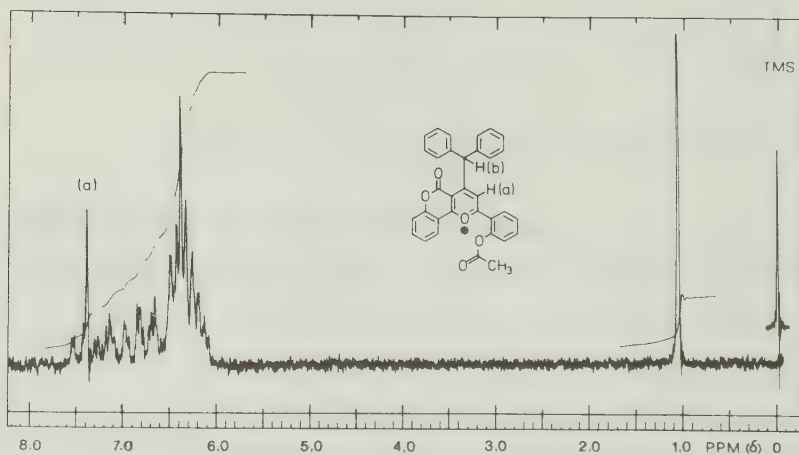
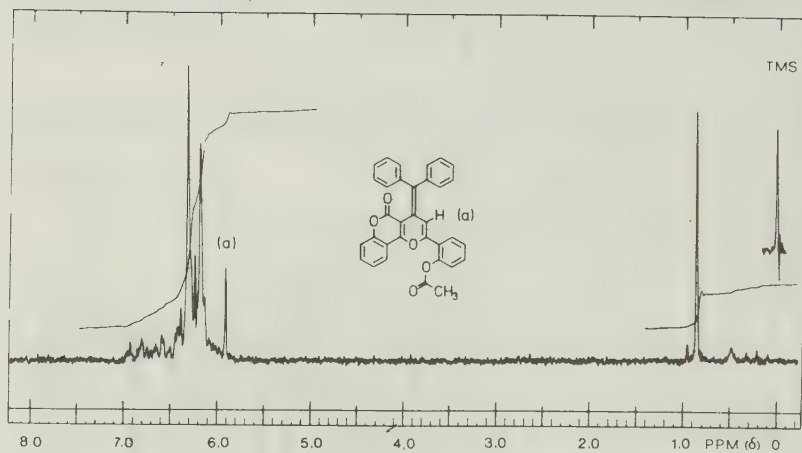
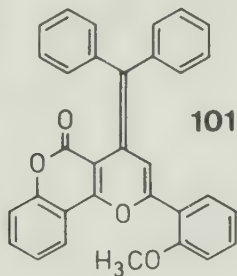


Abb. 26a,b: NMR-Spektren von Verbindung 100 in a) CDCl_3
 Reg. Bereich verschoben um 60 Hz b) CF_3COOH
 Reg. Bereich verschoben um 60 Hz

4.1.2. Methylierung

Bei der Umsetzung von **88** mit Diazomethan in Methanol entstanden eine orangefarbene und eine farblose Verbindung (**D** und **E**).

D ist auf Grund des Massenspektrums die Pyranyliden-Verbindung **101**, die sich analog **100** gebildet haben müßte.



Der Vergleich der UV-Spektren von **100** und **101** in Dioxan und konzentrierter Schwefelsäure zeigt einen sehr ähnlichen Kurvenverlauf (**101** : Maximum in Dioxan bei 363 nm, Maximum in konz. H₂SO₄ bei 467 nm; bathochrome Verschiebung um 104 nm).

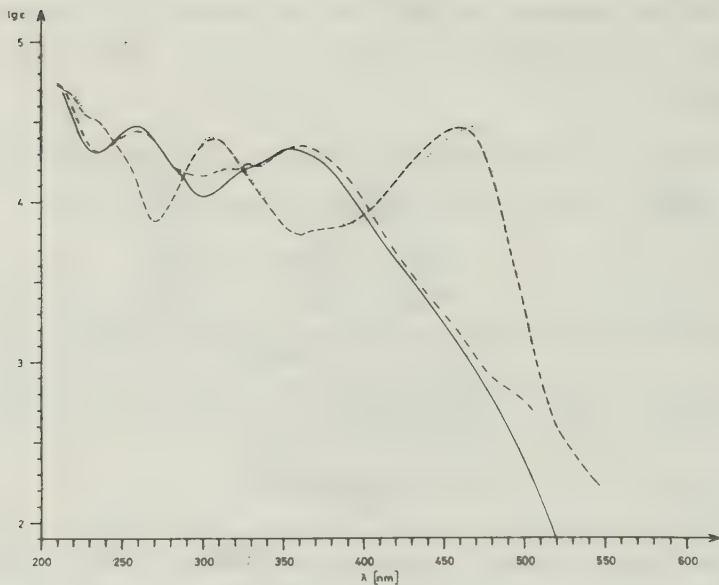


Abb. 27: UV-Spektren der Verbindungen 100 (—) in Dioxan, (- - -) in konz. Schwefelsäure und 101 (- · - · -) in Dioxan, (· · · · ·) in konz. Schwefelsäure

Das - in KBr gemessene - IR-Spektrum zeigt bei 3050 und 3010 cm^{-1} CH-Valenzschwingungen der Aromaten. Die Banden bei 2930 und 2840 cm^{-1} entsprechen der CH_3 -Gruppe. Erwartungsgemäß tauchen im Carbonylbereich drei Absorptionen auf: 1740 cm^{-1} (Lactoncarbonyl), 1640 cm^{-1} (gekreuztkonjugiertes Divinyläther-System) und 1610 cm^{-1} (C=C-Doppelbindungen).

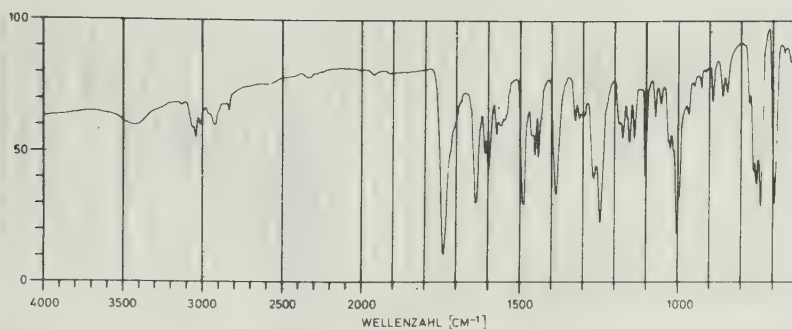
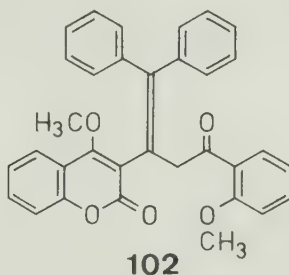


Abb. 28: IR-Spektrum von Verbindung 101 (in KBr)

Im NMR-Spektrum (in CDCl_3) taucht zusammen mit dem Aromatenmultiplett (7,98-6,76 ppm) bei 6,90 ppm ein Signal für das Proton in 3-Stellung des Pyranringes auf. Das Singulett für die Methoxylgruppe erkennt man bei 3,62 ppm.

Für Substanz **E**, die dem Massenspektrum nach das Dimethoxy-Derivat der Verbindung **88** ist, gilt somit Formulierung **102**.



Im IR-Spektrum sind (in KBr) bei $3100\text{-}2820\text{ cm}^{-1}$ Absorptionen für CH-Valenzschwingungen zu erkennen (OCH_3 - und CH_3 -Gruppen, Aryl-H). Im Carbonylbereich zeigen sich zwei Banden bei 1665 und 1615 cm^{-1} .

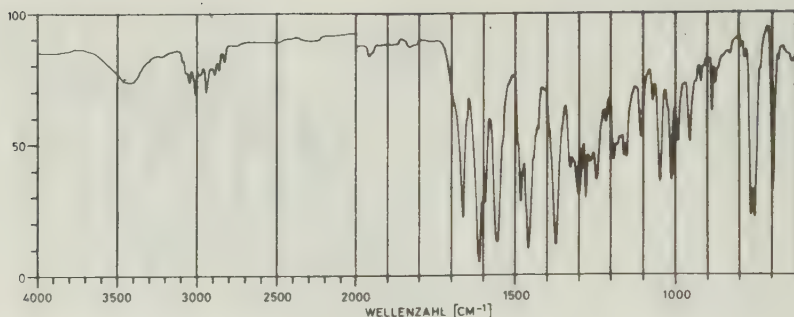


Abb.: 29: IR-Spektrum von Verbindung 102 (in KBr)

Einen endgültigen Beweis für das Vorliegen von **102** erbringt das NMR-Spektrum (in CDCl_3). Das aus dem Aromatenmultiplett (7,60-6,70 ppm) heraustretende Doppeldublett bei 8,30 ppm entspricht möglicherweise dem H-C5 des Cumarinanteils. Das Aufspaltungsmuster der Methylengruppe läßt wie bei **88** ein AB-System erkennen mit 4,35 ppm als Zentrum und $J_{AB} = 18 \text{ Hz}$. Bei 3,72 und 3,68 ppm liegen zwei Drei-Protonen-Singuletts für die beiden Methoxylgruppen; ihre Zuordnung ist ohne Vergleichssubstanzen nicht möglich.

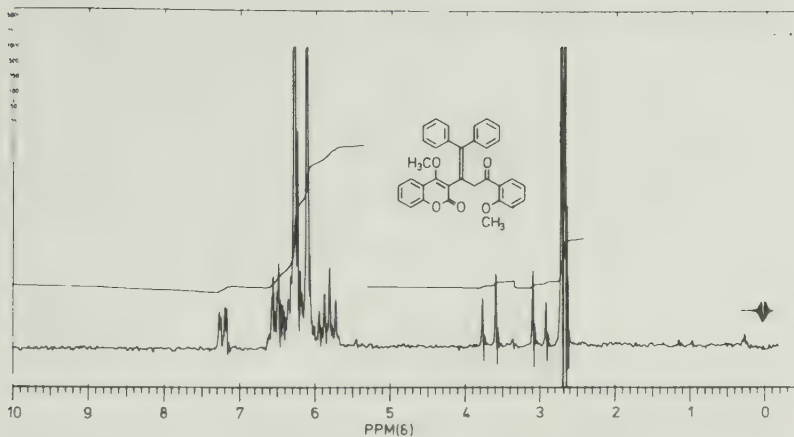
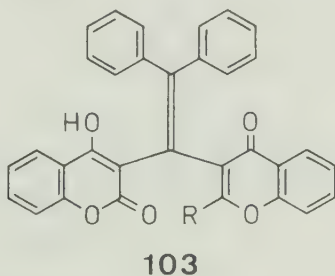


Abb. 30: NMR-Spektrum (100 MHz) von Verbindung 102 in CDCl_3
 Reg. Bereich (1000 Hz) verschoben um 100 Hz
 Aufnahme nach dem CAT-Verfahren

3. Cyclisierungsversuche

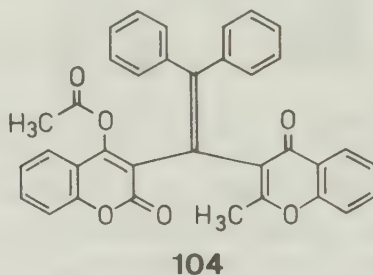
Verbindung **88** sollte sich zu 4-Hydroxycumarinyl-3-chromonyl-3-äthylenen (**103a** , **b**) cyclisieren lassen:



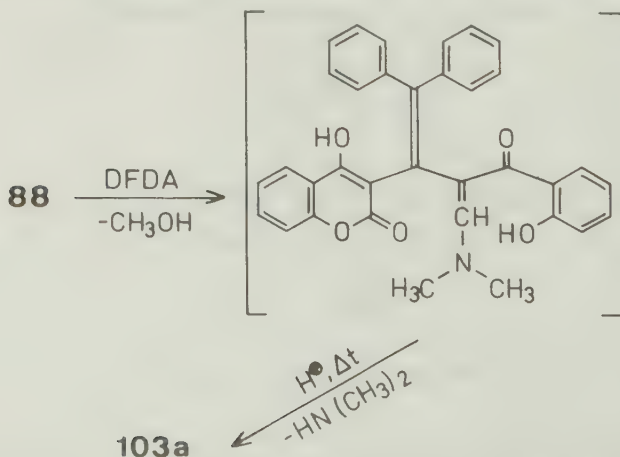
a: $\text{R} = -\text{H}$ b: $\text{R} = -\text{CH}_3$

Mit Orthoameisensäuretriäthylester in Gegenwart von Acetanhydrid (186) entstand nach dem von EIDEN und HAVERLAND angegebenen

Verfahren Verbindung **100** als Hauptprodukt (Ausbeute 30 %). Das Massenspektrum des Rohproduktes zeigt neben dem M^+ -Wert von 498 einen Peak bei 484, der Verbindung **103a** entspricht. Es war mir nicht möglich, das Nebenprodukt zu isolieren. Daraufhin versuchte ich mit der KOSTANECKI-ROBINSON-Reaktion zum Ziel zu kommen ¹⁸⁷⁾. Wiederum entstand **100** als Hauptprodukt neben Spuren der nicht isolierbaren Verbindung **104** (M^+ -Wert:540).



Schließlich führte die Umsetzung mit N,N-Dimethylformamiddimethylacetal (= DFDA) über eine nicht isolierbare Dimethylaminomethylen-Verbindung zum erwünschten Ringschluß ¹⁸⁸⁾.



Das Massenspektrum des Reaktionsproduktes zeigt den erwarteten Molekülionenpeak bei 484. Im IR-Spektrum von Verbindung **103a** (in KBr) erkennt man zwischen 3080 und 3020 cm^{-1} Absorptionen für CH-Valenzschwingungen, eine flache Bande bei ca. 2500-3500 cm^{-1} spricht für eine wasserstoffbrückenbildende OH-Gruppe. Der Carbonylbereich zeigt eine Bande bei 1710 cm^{-1} für die Lactoncarbonylgruppe und eine zweite bei 1630 cm^{-1} für die Chromoncarbonylgruppe.

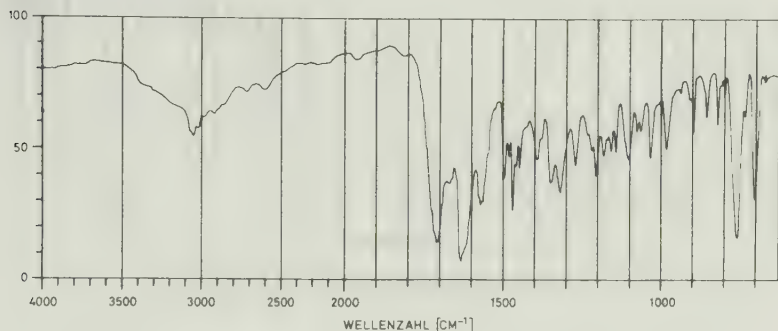


Abb. 31: IR-Spektrum von Verbindung 103a (in KBr)

Das NMR-Spektrum (in CDCl_3) zeigt ein Singulett bei 8,20 ppm, dem Proton in 2-Stellung des Chromons entsprechend. Das Chromon-H-C5 ist bei 7,83 ppm ($J_o = 8 \text{ Hz}$, $J_m = 2 \text{ Hz}$) zu erkennen; das Aromatenmultiplett liegt bei 7,72-6,85 ppm, ein bei ca. 12 ppm zu erwartendes OH-Signal fehlt.

4.2. Reaktion in Chinolin

Verbindung **88** reagierte beim Erhitzen auf 210° in Chinolin mit und ohne Zusatz von 10% Cu-Pulver zu einer farblosen Verbindung mit der Molekularmasse von 312 (Massenspektrum) und der Summenformel $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2$.

Das UV-Spektrum (in Dioxan) zeigt ein Maximum bei 305 nm; das in konzentrierter Schwefelsäure gemessene Spektrum zeigt eine hypsochrome Verschiebung (12 nm) nach 293 nm. Im IR-Spektrum erkennt man Absorptionen bei 3050 und 3010 cm^{-1} für aromatische CH-Schwingungen, im Carbonylbereich taucht eine intensive Bande bei 1655 cm^{-1} auf.

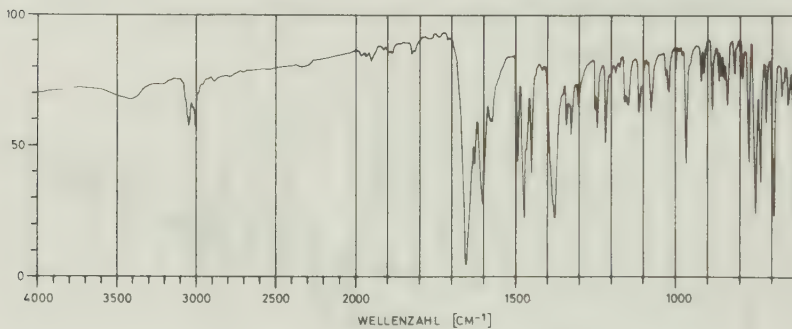
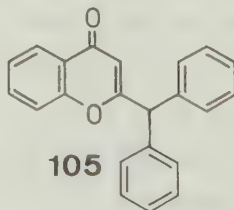


Abb. 32: IR-Spektrum von Verbindung 105 (in KBr)

Auf Grund der beschriebenen Analysen- und Spektraldaten kann die entstandene Verbindung nach **105** formuliert werden.



Das NMR-Spektrum (in CDCl_3) zeigt das immer bei Chromonen auftretende Doppeldublett bei 8,18 ppm ($J_o = 8 \text{ Hz}$, $J_m = 2 \text{ Hz}$). Die aromatischen Protonen werden als Multipllett im Bereich von 7,78-7,03 ppm wiedergegeben. Bei 6,10 ppm taucht ein Singulett auf, das dem Proton in 3-Stellung entspricht; das Ein-Protonen-Signal bei 5,36 ppm kann dem Diphenylmethyl-Proton zugeordnet

werden. Beim Spektrenvergleich mit Bis-(diphenylmethyl)-keton (in DMSO d_6)[†] erkennt man das entsprechende Signal bei 5,43 ppm.

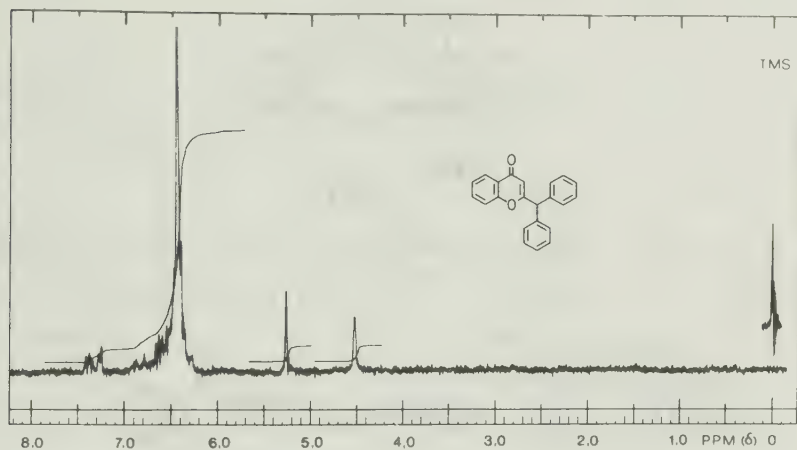
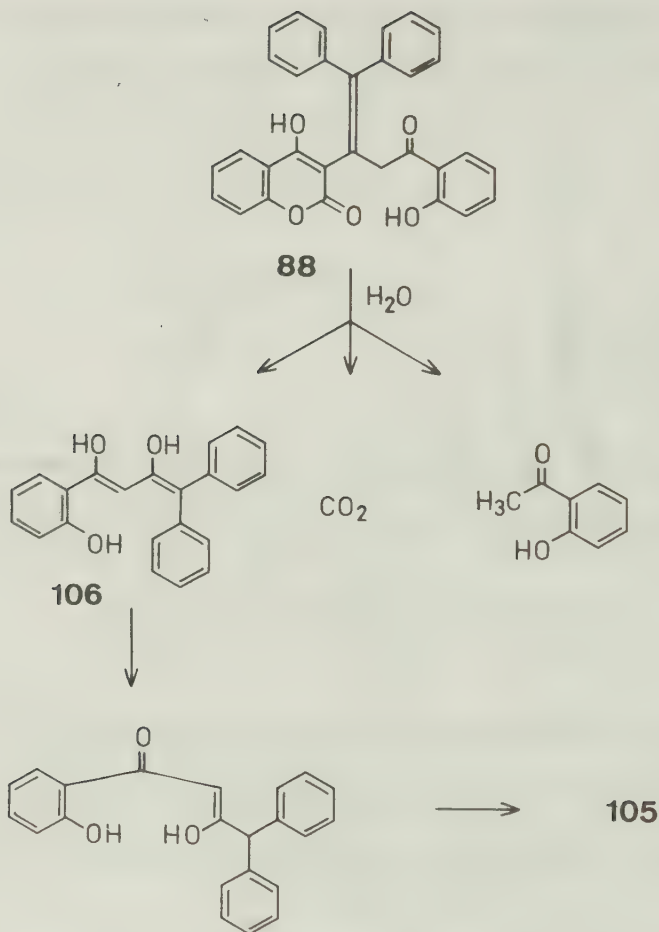


Abb. 33: NMR-Spektrum von Verbindung 105 in $CDCl_3$
Reg. Bereich verschoben um 50 Hz

Die zu **105** führende Reaktion ist als Acyl-Lacton-Umlagerung zu verstehen. Es ist anzunehmen, daß eine β -Dicarbonylverbindung **106** als Zwischenprodukt entsteht. Außerdem müßten sich Kohlendioxyd und o-Hydroxyacetophenon als Reaktionsprodukte bilden.

[†] Auf Grund der geringen Ausbeute von 105 konnte kein DMSO d_6 -Spektrum aufgenommen werden.

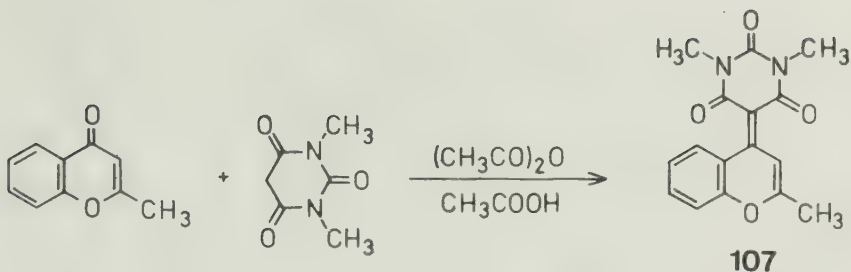


Versuche, das 2-Diphenylmethyl-chromon (**105**) auf anderem Wege zu synthetisieren, mißlingen. Wie bei **63** (vergl. 3.2.2.2.) gelang auch bei **88** die Acyl-Lacton-Umlagerung nicht. **106** ließ sich nicht durch Esterkondensation herstellen (vergl. 3.2.).

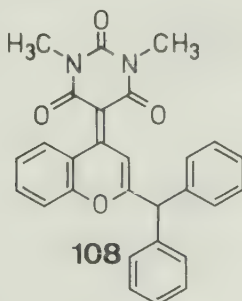
4.2.1. Umsetzung mit N,N'-Dimethylbarbitursäure

EIDEN und KOCHS ¹⁸⁹⁾ haben gezeigt, daß bei der Umsetzung von 2-Alkylchromonen mit N,N'-Dimethylbarbitursäure Chromenyliden-

Derivate (z.B. **107**) entstehen.



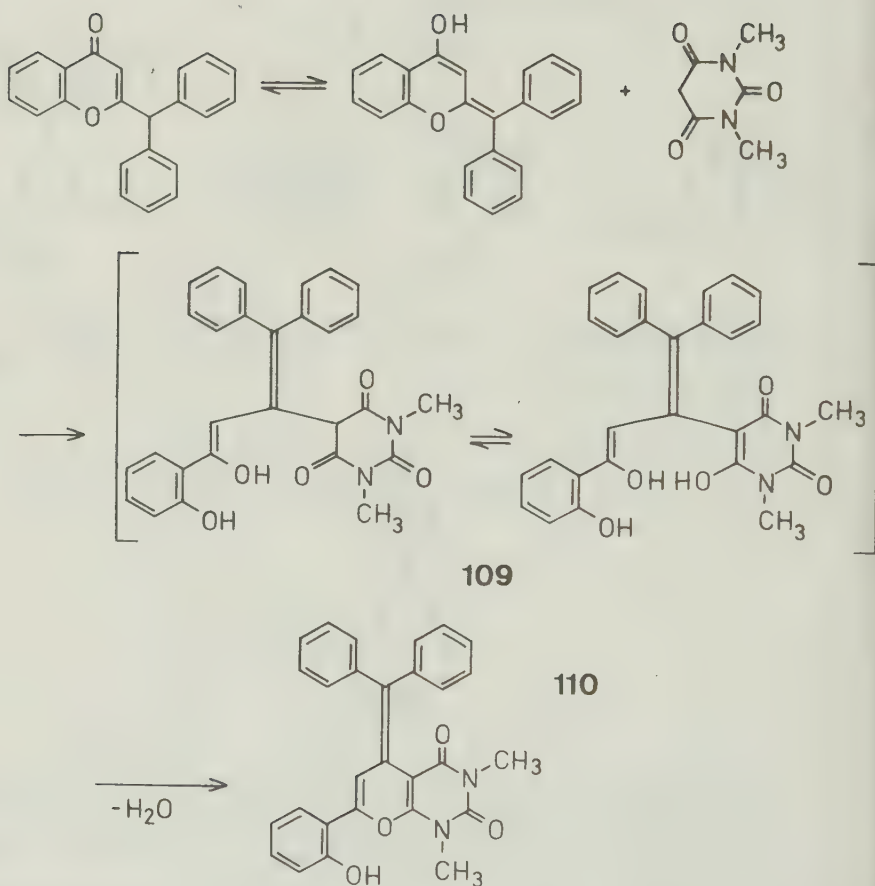
Bei der Umsetzung von 2-Diphenylmethyl-chromon (**105**) mit N,N'-Dimethylbarbitursäure war also das Reaktionsprodukt **108** zu erwarten.



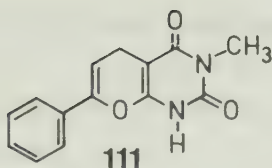
Ich erhielt eine gelbe, hochschmelzende Substanz, deren Massenspektrum neben dem Molekülionenpeak bei m/e 450 einen starken $M^+ - 2$ Peak zeigt. Im Vergleich zu **107** ist das UV-Hauptmaximum hypsochrom verschoben ($\lambda_{\max} = 390 \text{ nm}$, $\lambda_{\max}(107) = 462 \text{ nm}$).

Neben dem UV-Spektrum passen auch die NMR-Daten nicht auf Verbindung **108**. Was ist stattdessen entstanden?

Denkbar wäre, daß durch nucleophilen Angriff der Barbitursäure am C2-Atom die ringoffene Zwischenstufe **109** entsteht, die unter Wasserabspaltung das Endprodukt **110** bildet.



Das IR-Spektrum (in KBr) zeigt eine Bande für aromatische CH-Schwingungen bei 3050 cm^{-1} . Die breite Absorption im Bereich von $2840\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$ entspricht N-Methyl- und Methyl-Schwingungen. Die vier Banden des Carbonylbereichs stimmen gut mit **110** überein. Die Absorption bei 1745 cm^{-1} entspricht der der Vergleichssubstanz **111** (1740 cm^{-1}), die von SCHULTE und Mitarb. 190) auf anderem Wege synthetisiert wurde.



Die Bande bei 1712 cm^{-1} ist Lactam-Carbonylschwingungen zuzuordnen, die Bande bei 1670 cm^{-1} dem Divinyläther-System oder ebenfalls Lactam-Carbonylschwingungen.

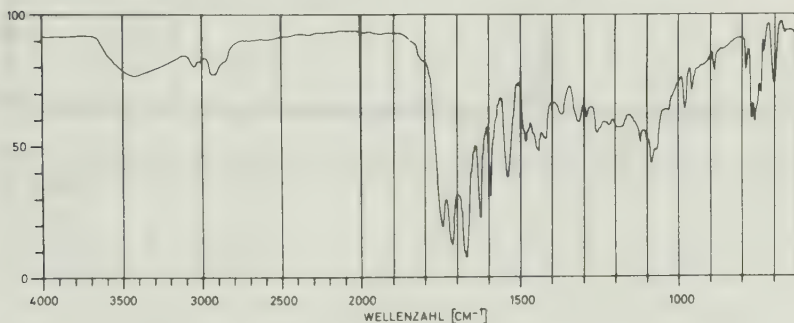


Abb. 34: IR-Spektrum von Verbindung 110 (in KBr)

Im NMR-Spektrum - in CDCl_3 gemessen - tritt bei 8,55 ppm ein Doppeldublett auf ($J = 7\text{ Hz}$), das dem Proton a zugeordnet werden kann. Die phenolische Hydroxylgruppe und das Proton b müssen im Bereich des Aromatenmultipletts (7,50-6,80 ppm) liegen: bei D_2O -Zugabe tauscht ein Proton aus. Die sechs N-Methylprotonen zeigen zwei Signale bei 3,29 und 2,82 ppm.

Im CF_3COOH -Spektrum sind die vier Protonen des Phenols (also auch a) gegenüber den restlichen aromatischen Protonen (7,67-7,30 ppm) durch die Nachbarschaft des Perylum-Ringes nach tieferem Feld verschoben (8,25-7,85 ppm). Das Proton b erscheint zusammen mit den aromatischen Protonen; Proton c liegt bei 6,45 ppm. Durch die Aromatisierung rücken die beiden N-Methyl-

gruppen zusammen und werden beträchtlich zu tieferem Feld verschoben (3,70 und 3,67 ppm).

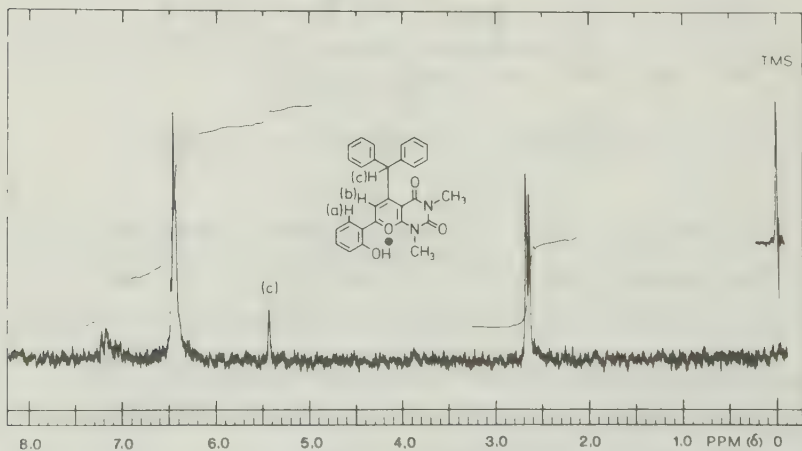
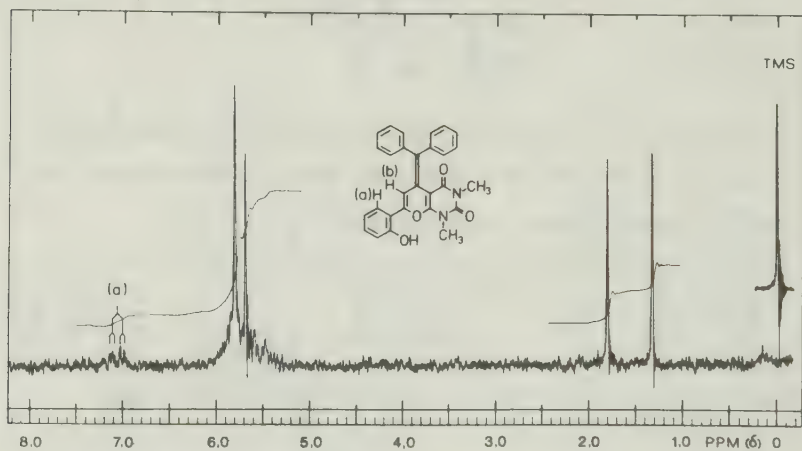
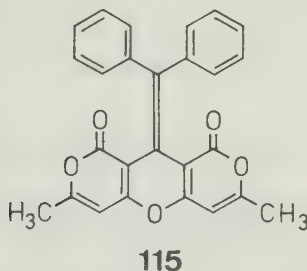
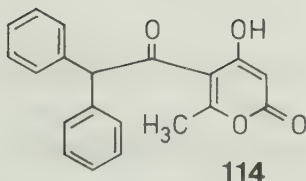
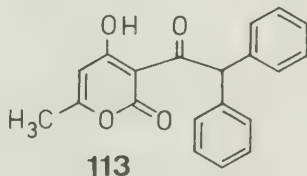
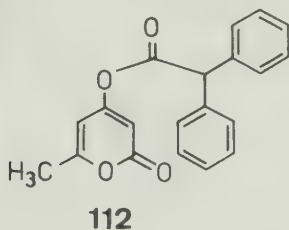


Abb. 35a,b: NMR-Spektren von Verbindung 110 in a) CDCl_3
 Reg. Bereich verschoben um 90 Hz b) CF_3COOH
 Reg. Bereich verschoben um 60 Hz

5. Umsetzung von Triacetsäurelacton mit Diphenylketen

Bei der Reaktion von Triacetsäurelacton mit DPK war die Bildung folgender Produkte in Betracht zu ziehen:



- 5.1. Methode I führte nicht zu einem isolierbaren Reaktionsprodukt. Bei der Umsetzung nach Methode II ohne Zusatz von Triäthylamin ließ sich Triacetsäurelacton zurückgewinnen. Erst nach fünfstündigem Erhitzen am Rückflußkühler unter Triäthylamin-Zusatz erhielt ich farblose Nadeln mit der Molekularmasse 320 (Massenspektrum) und der Summenformel $C_{20}H_{16}O_4$. Die Umsetzung erfolgte demnach im Molverhältnis 1:1. Sollte Triacetsäurelacton wie 4-Hydroxycumarin reagiert haben, müßte Verbindung **113** oder eine dazu tautomere Form entstanden sein. Außerdem sind die Formulierungen **112** und **114** zu diskutieren.

Das UV-Spektrum zeigt ein Maximum bei 320 nm. Das IR-Spektrum läßt im Bereich von $3100-2900\text{ cm}^{-1}$ CH-Valenzschwingungen (CH_3 -

Gruppe bei $2920 \cdot \text{cm}^{-1}$) erkennen. Die Lactonstruktur bleibt erhalten (1725 cm^{-1}); außerdem sind im Carbonylbereich zwei weitere Banden bei 1640 und 1610 cm^{-1} vorhanden.

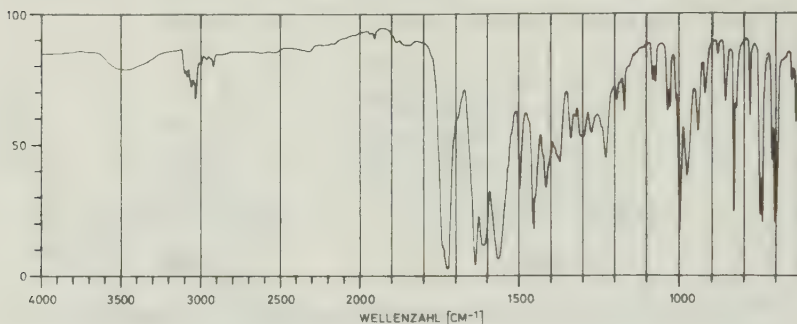


Abb. 36: IR-Spektrum von Verbindung 113a (in KBr)

Im NMR-Spektrum (in CF_3COOH) erkennt man aromatische Protonen bei $7,92$ - $7,05$ ppm. Bei $6,67$ und $6,19$ ppm tauchen zwei Ein-Protonen-Signale auf. Der Vergleich mit dem Spektrum des Triacetsäurelactons (H-C5 bei $6,47$ ppm, H-C3 bei $6,15$ ppm in CF_3COOH ¹⁹¹) zeigt, daß das zu tieferem Feld verschobene Singulett dem Proton in 5-Stellung des Pyronringes zugeordnet werden kann. Ein Diphenylmethyl-Proton fehlt. Das Singulett für die Methylgruppe ist bei $2,30$ ppm zu erkennen. Das CDCl_3 -Spektrum zeigt neben den Signalen für:

aromatische Protonen	=	$7,86$ - $7,10$ ppm
Proton in 5-Stellung	=	$6,70$ ppm
Proton in 3-Stellung	=	$5,80$ ppm
Methylgruppe	=	$2,20$ ppm

ein bei D_2O -Zugabe verschwindendes Signal bei $16,40$ ppm, das der Hydroxylgruppe entspricht.

Das NMR-Spektrum beweist, daß Verbindung **113** entstanden sein muß, die in Trifluoressigsäure und deuteriertem Chloroform nach

113a zu formulieren ist.

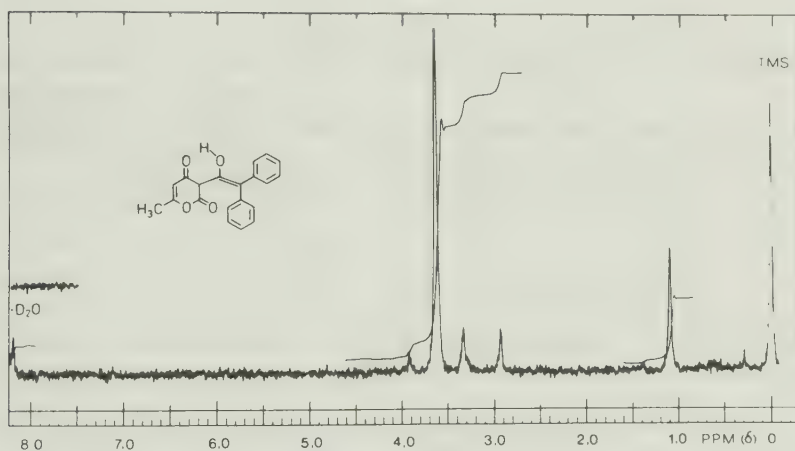
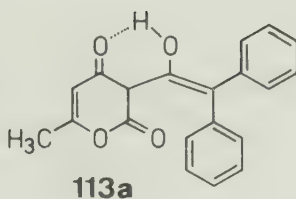
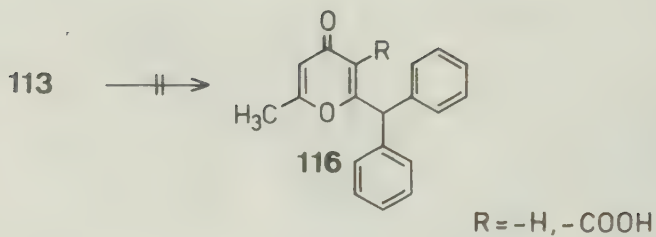


Abb. 37: NMR-Spektrum von Verbindung 113a in CDCl_3
Reg. Bereich 1000 Hz

Beim Umsetzen von Triacetsäurelacton mit DPK in Anisol unter Zusatz von Triäthylamin entstand im Gegensatz zum 4-Hydroxycumarin nach dreißigminütigem Erhitzen kein C-Acyl-Derivat; die Ausgangsverbindung wurde zurückgewonnen.

5.1.1. Acyl-Lacton-Umlagerung

Aus Verbindung **113** sollte sich mit Halogenwasserstoffsäure das entsprechende 4-Pyron **116** bilden.



Wie **63** reagierte auch **113** nicht.

5.2. Versuche, das O-Acyl-Derivat **112** herzustellen, mißlangen trotz mehrfacher Variation der Versuchsbedingungen.

6. Umsetzungen von heteroanalogen 4-Hydroxy-2-pyronen mit
Diphenylketen

Interessant schien es mir zu sein, ob sich die Reaktionen zwischen 4-Hydroxy-2-pyronen und DPK auch auf Analoge, bei denen ein Sauerstoffatom durch Schwefel oder Stickstoff ersetzt ist, übertragen lassen.

6.1. Eigenschaften von 4-Hydroxy-1-thiocumarin (117) und 4-Mer-
captocumarin (118)

JAMKHANDI und Mitarb. ^{192,193)} berichten über das Verhalten von 4-Hydroxy-1-thiocumarin. Ihre Beobachtungen stehen im Einklang mit denen anderer Autoren ^{87,100,174)} über das Verhalten des 4-Hydroxycumarins unter ähnlichen Bedingungen.

Über die Eigenschaften von 4-Mercaptocumarin ¹⁹⁴⁾ ist dagegen in der Literatur wenig bekannt.

Mit Hilfe der Spektraldaten konnte ich zeigen, daß 4-Hydroxy-1-thiocumarin (117) und 4-Mercaptocumarin (118) in der 4-Hydroxy- bzw. 4-Mercapto-2-pyron-Form vorliegen: die UV-Kurven der beiden Schwefel-Derivate stimmen sehr gut mit der des 4-Hydroxycumarins überein; sie zeigen erwartungsgemäß durch den Einbau des Schwefels eine Verschiebung in den längerwelligen Bereich.

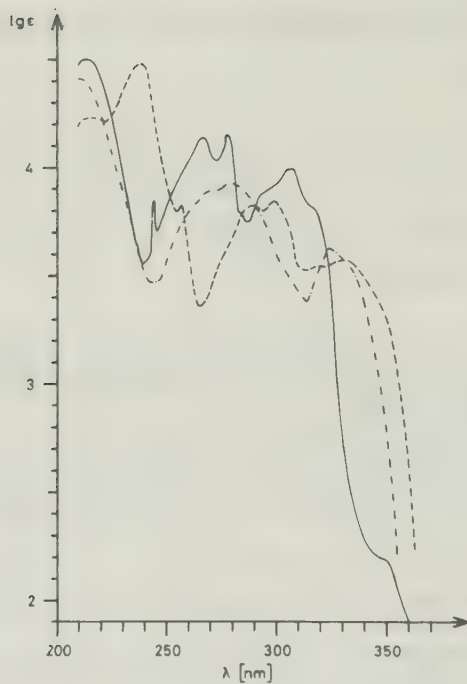


Abb. 38: UV-Spektren der Verbindungen 16a (—), 117 (---) und 118 (----) in Dioxan

Tabelle 4

Verbindungen	IR [cm ⁻¹] in KBr	
	-XH	-Y-C- O
16a X, Y = O	3200-2500	1700, 1650
117 X = O; Y = S	3200-2500	1618
118 X = S; Y = O	2470	1728

Die NMR-Spektren in DMSO d_6 und CF_3COOH von 4-Hydroxycumarin und 4-Hydroxy-1-thiocumarin zeigen gute Übereinstimmung. Bei **117** sind die Signale der aromatischen Protonen sowie das Signal des Protons in 3-Stellung, das in DMSO d_6 wie beim 4-Hydroxycumarin teilweise mit D_2O austauscht, zu tieferem Feld verschoben.

Im NMR-Spektrum (in Pyridin d_5) des 4-Mercaptocumarins liegt ein Signal bei 10,86 ppm, das nach D_2O -Zugabe verschwindet. Es ist der SH-Gruppe zuzuordnen.

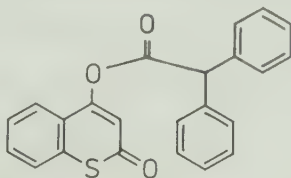
2. Reaktionen von 4-Hydroxy-1-thiocumarin mit DPK

Bei der Umsetzung von 4-Hydroxy-1-thiocumarin ⁷⁸⁾ mit DPK konnte ich zwei Verbindungen (**F** und **G**) isolieren. **F** entstand nach fünfstündigem Erhitzen nach Methode II. Beim Zusammenschmelzen von 4-Hydroxy-1-thiocumarin und DPK nach Methode I ließ sich **G** gewinnen.

2.1. Verbindung **F**

F ist eine farblose Substanz. Der M^+ -Wert beträgt 372, als Summenformel wurde $C_{23}H_{16}O_3S$ berechnet. Die Umsetzung erfolgte demnach im Molverhältnis 1:1.

Das UV-Spektrum zeigt ein Hauptmaximum bei 345 nm. Der Vergleich mit der sehr ähnlichen Kurve der Verbindung **61** läßt eine bathochrome Verschiebung von 33 nm erkennen, die auf den Ersatz eines Sauerstoffatoms durch Schwefel zurückzuführen ist. Demnach kann Verbindung **F** nach **119** formuliert werden.



119

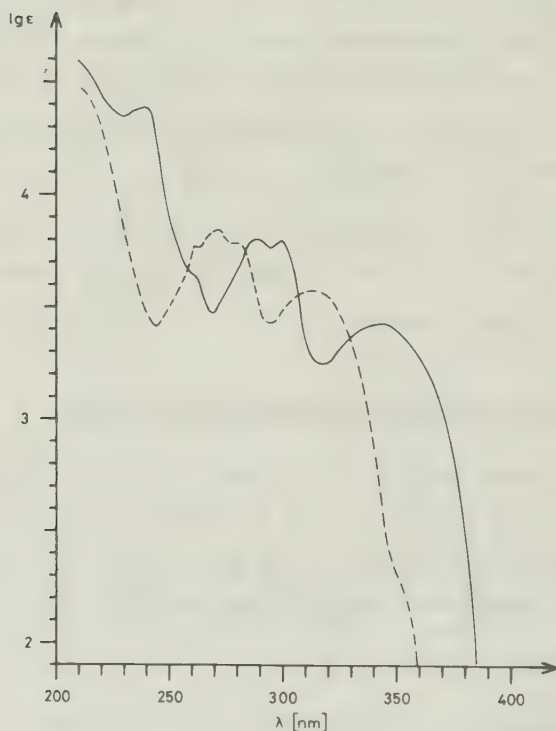


Abb. 39: UV-Spektren der Verbindungen 61 (---) und 119 (—) in Dioxan

Im IR-Spektrum zeigen sich durch CH-Valenzschwingungen hervorgerufene Absorptionen bei 3080, 3060, 3020 und 2940 cm^{-1} . Die gespaltene Bande bei 1770/1760 cm^{-1} entspricht dem Estercarboxyl. Die einzige Carbonylbände des 4-Hydroxy-1-thiocumarins bei 1618 cm^{-1} ist bei Verbindung **119** um 20 cm^{-1} zu höheren Wellenzahlen verschoben (1638 cm^{-1}). Auch die IR-Daten stimmen gut mit Formulierung **119** überein.

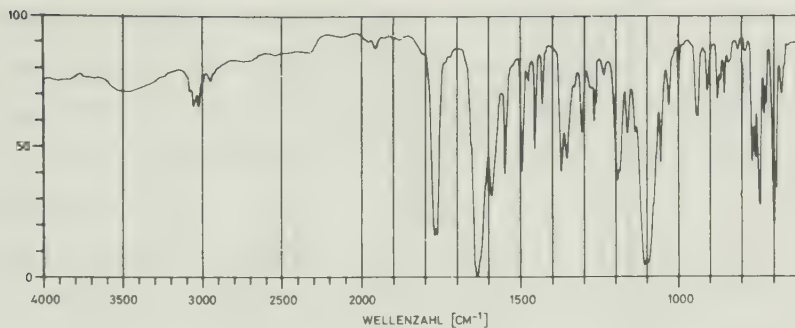


Abb. 40: IR-Spektrum von Verbindung 119 (in KBr)

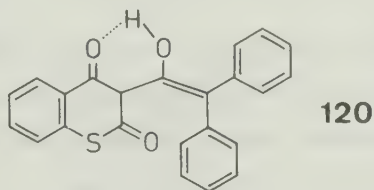
Das NMR-Spektrum (in CDCl_3) zeigt das Aromatenmultiplett bei 7,63-7,27 ppm. Die beiden Ein-Protonen-Singulets entsprechen denen in Verbindung **61** :

Diphenylmethyl-Proton = 5,39 ppm (**61**), 5,43 ppm (**119**)

Proton in 3-Stellung = 6,50 ppm (**61**), 6,52 ppm (**119**)

6.2.1.1. Umlagerungsversuche

Es war zu erwarten, daß sich das O-Acyl-Derivat **119** in das C-Acyl-Derivat **120** umlagert.



Tatsächlich konnte ich **120** nach zehnstündigem Erhitzen in Anisol unter Zusatz von Triäthylamin isolieren. **120** hat die gleiche Summenformel wie **119** .

Das UV-Spektrum von **120** und der schwefelfreien Verbindung **63** zeigt Abb. 41.

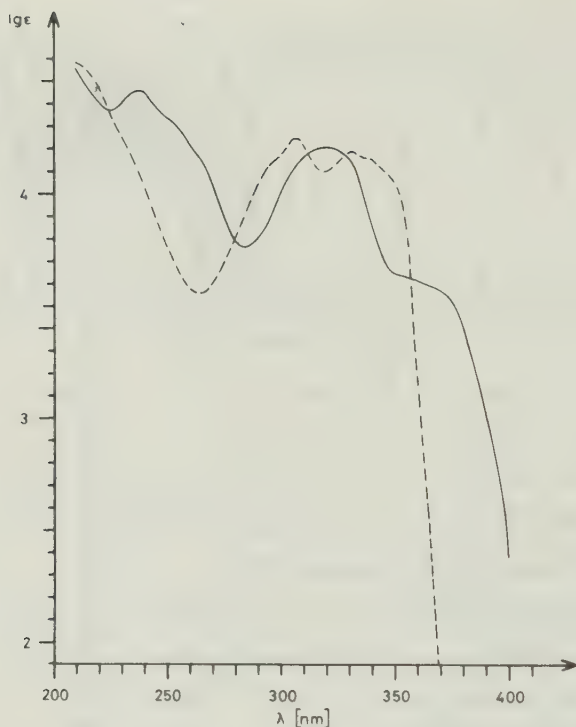


Abb. 41: UV-Spektren der Verbindungen 63 (---) und 120 (—) in Dioxan

Das IR-Spektrum zeigt bei 3020-3100 und 2920 cm^{-1} CH-Valenzschwingungen. Eine breite Bande, der chelatisierten OH-Gruppe entsprechend, fehlt. Im Carbonylbereich erkennt man eine intensive Absorption bei 1625 cm^{-1} , die der $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ Gruppe zuzuordnen ist.

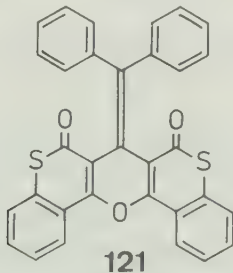
Im NMR-Spektrum - in deuteriertem Chloroform gemessen - ist die chelatisierte OH-Gruppe bei 18,00 ppm zu erkennen. Das schlecht aufgelöste Doppeltriplett ($J = 8 \text{ Hz}$) bei 8,40 ppm entspricht dem Proton in 5-Stellung. Bei 7,70-7,17 ppm liegt ein

Multiplett für die restlichen aromatischen Protonen. Das Singulett bei 6,78 ppm ist dem H-C3 zuzuordnen. Die gute Übereinstimmung der NMR-Daten mit denen von **63f** (in CDCl_3) beweist, daß die tautomere Form **120** des 4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-1-thiocumarins vorliegt.

Der Umlagerungsversuch von **119** mit Hilfe von Trifluoressigsäure mißlang: ich erhielt 4-Hydroxy-1-thiocumarin als Reaktionsprodukt. Das Ergebnis wurde auch bei Zugabe von Trifluoressigsäureanhydrid zum Reaktionsgemisch nicht verändert. **119** ließ sich auch nicht bei Temperaturen bis 250° unter Kohlendioxyd-Atmosphäre in Gegenwart von katalytischen Mengen Chinolin in das C-Acyl-Derivat umlagern (vergl. 3.1.1.).

6.2.2. Verbindung G

Die Molekularmasse von 514 (Massenspektrum) und die Summenformel $\text{C}_{32}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$ lassen auf eine Umsetzung von zwei Mol 4-Hydroxy-1-thiocumarin und ein Mol DPK unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser schließen. Der hohe Schmelzpunkt ($>330^\circ$) und die Lösungseigenschaften sprechen für die Formulierung **121**, analog **85**.



Verbindungen dieses Typs sind bereits in der Literatur beschrieben ¹⁹²⁾, z.B. die aus Yliden-3,3'-bis-4-hydroxy-1-thiocumarinen

in Acetanhydrid/Pyridin hergestellten Dehydratisierungsprodukte.

Das UV-Spektrum zeigt erwartungsgemäß im Vergleich zum Spektrum von **85** eine bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums.

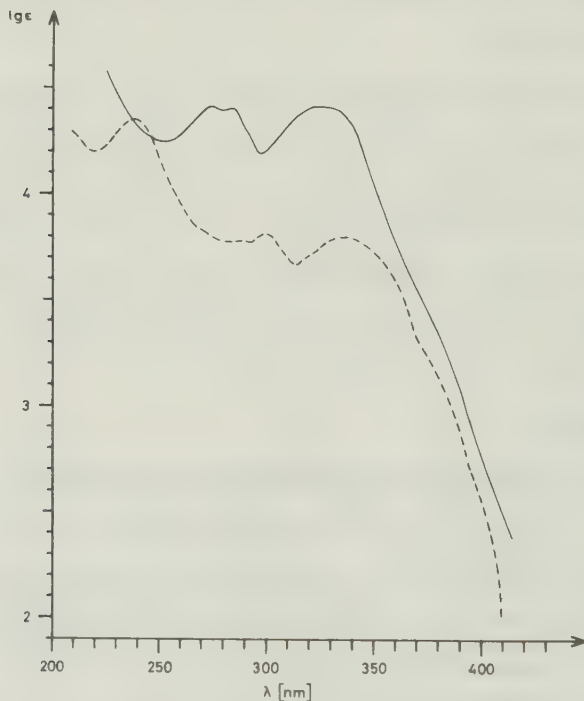


Abb. 42: UV-Spektren der Verbindungen **85** (—) und **121** (- - -) in Dioxan

Im IR-Spektrum (in KBr) erkennt man zwischen 3100 und 2900 cm^{-1} Absorptionen für CH-Valenzschwingungen. Im Carbonylbereich liegt eine Bande bei 1650 cm^{-1} , die $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ Gruppe anzeigend. Auf Grund der geringen Löslichkeit von Verbindung **121** liegen keine NMR-Daten vor.

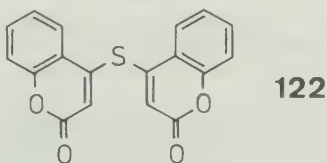
Der Versuch, **119** mit 4-Hydroxy-1-thiocumarin unter Zusatz von Chinolin zu **121** zusammenzuschmelzen, schlug fehl (vergl. 3.3.). Das Dünnschichtchromatogramm zeigte nur die Ausgangsprodukte.

3.3. Reaktionen von 4-Mercaptocumarin mit DPK

4-Mercaptocumarin ^{194,195)} und DPK wurden unter verschiedenen Versuchsbedingungen miteinander zur Reaktion gebracht. Nach Erhitzen in siedendem Anisol (Methode II) erhielt ich zwei farblose Substanzen mit den Schmelzpunkten 247-9° (**H**) und 156-7° (**J**). Beim Zusammenschmelzen von 4-Mercaptocumarin mit DPK bei Temperaturen bis 250° (Methode I) entstand nur die höher schmelzende Verbindung; **J** ließ sich bei Temperaturen um 80° (siedendes Benzol) herstellen, ohne daß dabei **H** entstand.

3.3.1. Verbindung H

H zeigt den M^+ -Wert bei 322, als Summenformel wurde $C_{18}H_{10}O_4S$ berechnet. Das spricht für eine Kondensation von zwei Mercaptocumarin-Molekülen unter Schwefelwasserstoff-Abspaltung. **H** wäre somit als Bis-(cumarinyl-4)-sulfid **122** zu formulieren.



Eine Literaturdurchsicht zeigt, daß tatsächlich diese Verbindung (**122**) entstanden ist; sie wurde von CHECCHI ¹⁹⁴⁾ sowie FEINHARDT und Mitarb. ¹⁹⁵⁾ auf anderem Weg synthetisiert.

Das Schmelzen von 4-Mercaptocumarin ohne DPK-Zusatz führte nicht zu Verbindung **122**.

6.3.2. Verbindung J

Das Massenspektrum (M^+ -Wert von 372) und die Summenformel $C_{23}H_{16}O_3S$ lassen auf eine Umsetzung äquimolarer Mengen 4-Mercaptocumarin und DPK schließen.

Die UV-Kurve zeigt ein flaches Maximum bei 276 nm und eine Schulter im Bereich 320 nm. Im Vergleich zu der schwefelfreien Verbindung **61** ist eine geringe bathochrome Verschiebung zu beobachten. Im IR-Spektrum erkennt man im Bereich von 3100-2900 cm^{-1} CH-Valenzschwingungen. Die Absorption für die SH-Gruppe (2470 cm^{-1}) fehlt. Der Carbonylbereich zeigt eine geringfügig aufgespaltene Bande für die Lactoncarbonyl- (1728 cm^{-1}) und eine Thioestercarbonylgruppe (1710 cm^{-1}).

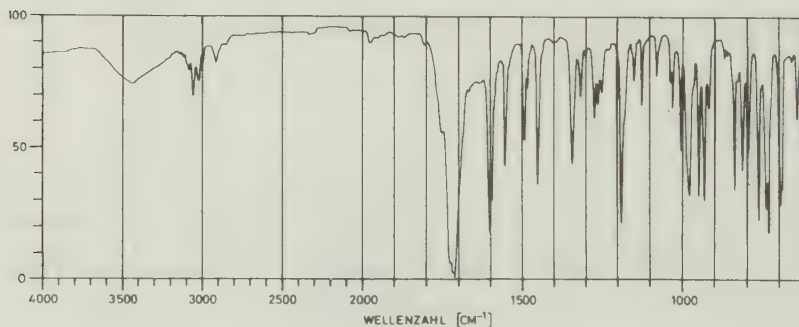
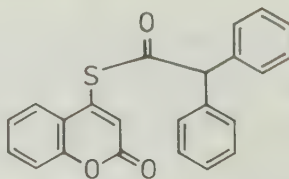


Abb. 43: IR-Spektrum von Verbindung 123 (in KBr)

Verbindung **J** müßte demnach Struktur **123** haben.

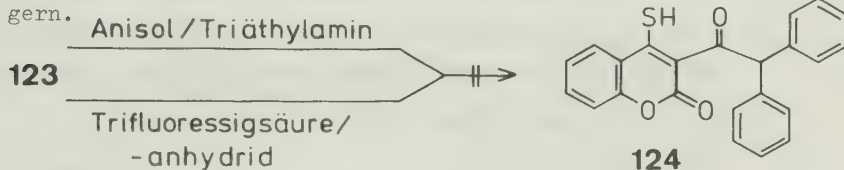


123

Im NMR-Spektrum (in CDCl_3) liegt das Aromatenmultiplett bei 7,70-7,30 ppm. Zwei Singulettts bei 6,82 und 5,40 ppm sind dem Proton in 3-Stellung und dem Diphenylmethyl-Proton zuzuordnen. Die Lage des C3-Signals ist hier durch den Einfluß des Schwefels bedingt (im Vergleich zum Spektrum von **61** Verschiebung um 0,32 ppm zu tieferem Feld; die chemische Verschiebung des Diphenylmethyl-Protons ist in beiden Verbindungen gleich).

6.3.2.1. Umlagerungsversuche

Als nächstes versuchte ich Verbindung **123** in **124** umzulagern.

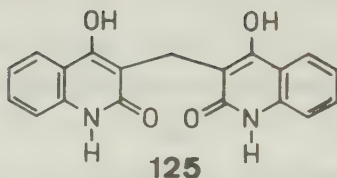


In siedendem Anisol mit katalytischen Mengen Triäthylamin entstanden aus dem Thioester **123** sechs Substanzen, wie das Dünnschichtchromatogramm zeigte ; es gelang mir nicht, eine der Verbindungen zu isolieren.

Beim Erhitzen in Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid dagegen wurde **123** nicht verändert und konnte zurückgewonnen werden. Auch beim trockenen Erhitzen von **123** bis 250° unter Kohlendioxyd sowie beim Erhitzen in Anisol trat keine Reaktion ein.

6.4. Umsetzungsversuche von 2,4-Dihydroxychinolin mit DPK

MENTZER ⁵⁹⁾ beschreibt die Umsetzung von 2,4-Dihydroxychinolin mit Formaldehyd zur Dicumarol-analogen Verbindung **125** :



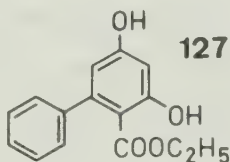
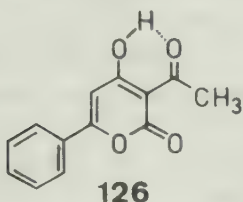
Man konnte daher vermuten, daß 2,4-Dihydroxychinolin ähnliche Reaktionen eingehen würde wie das 4-Hydroxycumarin und seine Schwefel-Derivate.

2,4-Dihydroxychinolin wurde mit DPK bei Temperaturen bis 250° unter Kohlendioxyd-Atmosphäre zusammengeschmolzen, wobei ein nicht trennbares Substanzgemisch entstand. Die Variation der Reaktionsbedingungen (verschieden hoch siedende Lösungsmittel, mit und ohne Triäthylamin-Zusatz) führten nicht zu einem isolierbaren Umsetzungsprodukt.

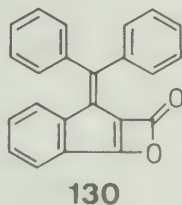
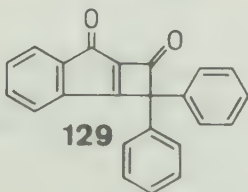
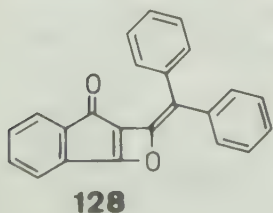
7. Umsetzung von Benzoylessigsäureäthylester mit Diphenylketen

Als offenkettige, dem 4-Hydroxycumarin analoge β -Dicarbonylverbindung wurde Benzoylessigsäureäthylester gewählt.

ZIEGLER ¹⁹⁶⁾ sowie KATO und Mitarb. ¹⁹⁷⁾ hatten Benzoylessigsäureäthylester mit Diketen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen umgesetzt. ZIEGLER hatte durch Erhitzen der Ausgangsprodukte bei 130° in Gegenwart von katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure oder Triäthylamin das 3-Acetyl-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyron (**126**) gewinnen können, während KATO mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran das Benzoesäure-Derivat **127** erhielt.

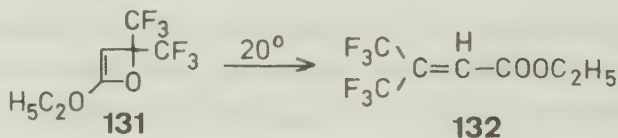


Es gelang mir nach dem Erhitzen von Benzoylessigsäureäthylester und DPK in Anisol (Methode II - mit und ohne Zusatz von Triäthylamin), eine gelbe Verbindung mit dem Schmelzpunkt 267-8° zu isolieren. Dem Massenspektrum ($M^+ = 322$) und der Summenformel $C_{23}H_{14}O_2$ nach ist eine Acylierung des Benzoylessigsäureäthylesters mit DPK im Molverhältnis 1:1 und anschließende Abspaltung von je einem Äquivalent Wasser und Äthanol anzunehmen. Somit sind die Formeln **128** , **129** und **130** zu diskutieren.

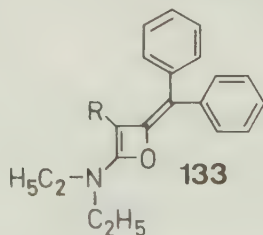


In der Literatur sind Oxeten- und Cyclobutenon-Derivate beschrieben, während meines Wissens ungesättigte Vierring-Lactone bisher nicht dargestellt worden sind.

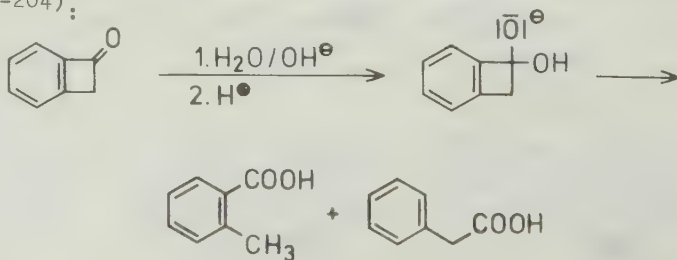
Das erste Oxeten-Derivat (**131**) wurde von MIDDLETON ¹⁹⁸⁾ beschrieben; es entsteht bei tiefen Temperaturen (-78°) aus Bis-(trifluoromethyl)-keton und Äthoxyacetylen durch Addition. Bei Zimmertemperatur bildet sich aus **131** der β,β -Bis-(trifluoromethyl)-acrylsäureäthylester (**132**).



1968 konnten KUEHNE und SHEERAN ¹⁹⁹⁾ stabile Oxeten-Derivate (z.B. **133**) durch Addition von Diphenylketen an Ynamine synthetisieren:



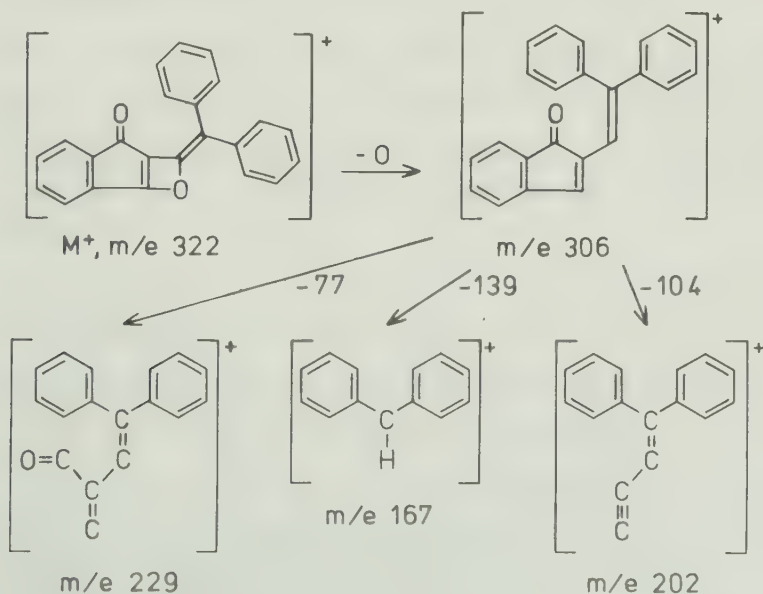
Auch Cyclobutenon-Derivate lassen sich durch Keten-Addition an Dreifachbindungen herstellen ^{199,200)}. Der Vierring kann u.a. hydrolytisch aufgespalten werden, wobei Carbonsäuren entstehen ²⁰⁰⁻²⁰⁴⁾:



Das UV-Spektrum zeigt ein Hauptmaximum bei 430 nm. Im IR-Spektrum erkennt man bei 3050 cm^{-1} eine Bande für aromatische CH-Valenzschwingungen. Eine Absorption bei 1800 cm^{-1} (Vierring-Lacton) fehlt, so daß die Formulierung **130** auszuschließen ist. Eine Bande bei 1670 cm^{-1} kann der Carbonylgruppe eines α,β -ungesättigten Fünfring-Ketons zugeordnet werden, eine weitere Bande bei 1632 cm^{-1} läßt sich durch konjugierte Doppelbindungen erklären. Bei Vorliegen von **129** sollte man eine weitere Absorption bei ca. 1700 cm^{-1} erwarten.

Das NMR-Spektrum (in Pyridin d_5) ist der ungenügenden Löslichkeit wegen schlecht aufgelöst; es sind nur Signale im Aromatenbereich zu erkennen. Immerhin wird damit bestätigt, daß die Estergruppe unter Abspaltung von Äthanol reagiert haben muß.

Die Analyse des Massenspektrums mit den Peaks m/e 306, m/e 229, m/e 202 und m/e 167 weist auf Verbindung **128** hin.



Die Spektral- und Analysendaten sprechen also für die Formel **128**. Der endgültige Beweis gelang aber nicht: Verbindung **128** bildete weder ein Oxim noch ließ sie sich katalytisch hydrieren. Auch die Umsetzung von 1,3-Indandion mit DPK nach Methode II unter Zusatz von Triäthylamin, bei der die Bildung von **128** denkbar wäre, gelang nicht; das Dünnschichtchromatogramm zeigte nur die Ausgangsprodukte. Beim Versuch, Benzoylessigsäureäthylester mit Diphenylelessigsäurechlorid zu acylieren, konnte nur Diphenylelessigsäureäthylester isoliert werden.

8. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Umsetzungen von Diphenylketen mit 4-Hydroxy-2-pyronen berichtet.

Mit 4-Hydroxycumarin bilden sich in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen O- und C-Acyl-Derivate sowie ein Bis-cumarino[4,3-b-3',4'-e]pyran.

Die O-Acyl-Verbindung läßt sich zum 4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-cumarin umlagern; Umsetzungen der C-Acyl-Verbindung mit elektrophilen und nucleophilen Reagentien werden beschrieben.

Die Behandlung des Bis-cumarino[4,3-b-3',4'-e]pyrans mit nucleophilen Reagentien führt zur Öffnung des Pyranringes. Durch alkalische Hydrolyse wird außerdem ein Cumarinring aufgespalten und es entsteht durch Decarboxylierung das 1-(2-Hydroxyphenyl)-4,4-diphenyl-3-(4-hydroxycumarinyl-3)-3-buten-1-on.

Dieses Hydrolyseprodukt reagiert mit Diazomethan bzw. Acetanhydrid zu den Monomethyl- bzw. Monoacetyl-Derivaten eines Pyrano[3,2-c]cumarins. Cyclisierung mit N,N-Dimethylformamid dimethylacetal führt zum 1-(Chromonyl-3)-1-(4-hydroxycumarinyl-3)-2,2-diphenyläthen.

Durch Erhitzen in Chinolin entsteht unter Acyl-Lacton-Umlagerung aus dem Hydrolyseprodukt das 2-Diphenylmethyl-chromon, das mit N,N'-Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid/Eisessig unter Aufspaltung des Pyronringes ein Pyrano[2,3-d]pyrimidin-Derivat bildet.

Während nach der Reaktion von Triacetsäurelacton mit Diphenylketen sich nur das C-Acyl-Derivat isolieren läßt, entsteht beim Umsetzen von 4-Hydroxy-1-thiocumarin neben der O-Acyl-Verbindung das Bis-1-thiocumarino[4,3-b-3',4'-e]pyran. In Anisol/Triäthyl-

amin entsteht aus dem O-Acyl- das C-Acyl-Derivat.

4-Mercaptocumarin setzt sich mit Diphenylketen zur S-Acyl-Verbindung und dem schon bekannten Bis-(cumarinyl-4)-sulfid um.

Die Reaktion von Benzoylessigsäureäthylester mit Diphenylketen führt zu einer Verbindung, für die eine Indeno[1,2-b]oxetan-Formel vorgeschlagen wird.

Experimenteller
Teil

Inhaltsverzeichnis

Seite

Allgemeine Angaben	104
Darstellung der Ausgangsverbindungen	105
Allgemeine Arbeitsvorschriften	106
3-(2,2-Diphenyläthenyl)-chromon (51)	107
4-Diphenylacetoxy-cumarin (61)	107
4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-cumarin (63)	108
3-(1-Acetoxy-2,2-diphenyläthenyl)-4-acetoxy-cumarin (68)	110
3-(1-Methoxy-2,2-diphenyläthenyl)-4-methoxy-cumarin (69)	110
3-(1-Hydroxy-2,2-diphenyläthenyl)-4-methylamino-cumarin (76)	111
3-Diphenylmethylen-2,3,3a,4-tetrahydro-benzo-pyrano[4,3-c]pyrazol-4-on (78)	112
1,3-Dihydro-4-(2-hydroxyphenyl)-2H-1,5-benzodiazepin-2-on (81)	112
2-Diphenylmethyl-benzimidazol (84)	113
7-Diphenylmethylen-7,8-dihydro-6H-bis-benzopyrano[4,3-b-3',4'-e]pyran-6,8-dion (85)	114
1-(2-Hydroxyphenyl)-4,4-diphenyl-3-(4-hydroxycumarinyl-3)-3-buten-1-on (88)	114
1-(4-Hydroxycumarinyl-3)-1-(4-methoxycumarinyl-3)-2,2-diphenyläthen (91)	115
1-(4-Anilinocumarinyl-3)-1-(4-hydroxycumarinyl-3)-2,2-diphenyläthen (95)	116
2-(2-Acetoxyphenyl)-4-diphenylmethylen-4,5-dihydro-pyrano[3,2-c]benzopyran-5-on (100)	116
2-(2-Methoxyphenyl)-4-diphenylmethylen-4,5-dihydro-pyrano[3,2-c]benzopyran-5-on (101)	117

	Seite
1-(2-Methoxyphenyl)-4,4-diphenyl-3-(4-methoxy-cumarinyl-3)-3-buten-1-on (102)	118
1-(Chromonyl-3)-1-(4-hydroxycumarinyl-3)-2,2-di-phenyläthen (103 a)	118
2-Diphenylmethyl-chromon (105)	119
1,3-Dimethyl-5-diphenylmethylen-7-(2-hydroxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion (110)	120
4-Hydroxy-6-methyl-3-diphenylacetyl-2-pyrone (113)	120
4-Diphenylacetoxyl-1-thiocumarin (119)	121
4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-1-thiocumarin (120)	121
7-Diphenylmethylen-7,8-dihydro-6H-bis-benzothio-pyrano[4,3-b-3',4'-e]pyran-6,8-dion (121)	122
Bis-(cumarinyl-4)-sulfid (122)	122
4-Diphenylthioacetoxyl-cumarin (123)	122
2-Diphenylmethylen-2,3-dihydro-indeno[1,2-b]oxetan-3-on (128)	124
Benzophenon, Diphenylmethan und Salicylsäure durch Hydrolyse von 4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-cumarin (63) . .	125

Allgemeine Angaben:

- Schmelzpunkte : Linström-Gerät, nicht korrigiert (in °C).
- UV-Spektren : Zeiss-Photometer M 4 Q II (in den angegebenen Lösungsmitteln).
- IR-Spektren : Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 (in KBr bzw. CHCl_3).
- NMR-Spektren : Varian-Geräte A 60 A und XL 100 (Tetramethylsilan als innerer Standard in den angegebenen Lösungsmitteln). Die chemische Verschiebung wird in ppm nach der δ -Skala angegeben.
- Massenspektren : Varian-Gerät CH 7, Ionisationsspannung 70 eV.
- Analysen : Analytische Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin sowie Fa. I. Beetz, Kronach/Ofr.

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

Darstellung der Ausgangsverbindungen:

3-Benzoylchromon und 3-Formylchromon wurden nach der von EIDEN und HAVERLAND ¹⁸⁶⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt.

Diphenyllessigsäurechlorid wurde nach der von STAUDINGER ²⁰⁵⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt.

Diphenylketen-Chinolin-Addukt wurde nach der von PEGLOW ²⁰⁶⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt.

4-Hydroxycumarin wurde nach der von KLOSS und WIENER ²⁰⁷⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt.

4-Hydroxy-1-thiocumarin wurde nach der von ZIEGLER und JUNEK ⁷⁸⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt.

4-Mercaptocumarin wurde nach der von PEINHARDT und REPPPEL ¹⁹⁵⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt.

4-Methylamino-cumarin wurde analog der von ANSCHÜTZ ²⁰⁸⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt.

N,N'-Dimethylbarbitursäure wurde nach der von BILTZ und WITTEK ²⁰⁹⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt.

Triacetsäurelacton wurde nach der von ARNDT und Mitarb. ¹²⁴⁾ angegebenen Vorschrift dargestellt.

Allgemeine Arbeitsvorschriften:

Methode I:

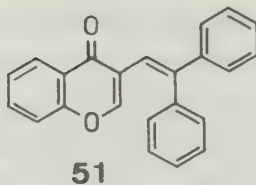
0,03 Mol des Pyrons und 0,0225 Mol DPK-Addukt wurden unter Kohlendioxyd-Atmosphäre im Ölbad bei Temperaturen zwischen 190° und 250° 1 bis 6,5 Stunden erhitzt. Die Schmelze wurde - wenn erforderlich - mit dem angegebenen Lösungsmittel angerieben. Die erhaltenen Kristalle wurden abgesaugt, mit dem Lösungsmittel gewaschen und umkristallisiert.

Methode II:

0,02 Mol des Cumarins bzw. einer analogen Verbindung und 0,01 Mol DPK-Addukt wurden in 30-50 ml Anisol - wenn angegeben unter Zusatz von katalytischen Mengen Triäthylamin - 1 bis 24 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde - wenn erforderlich - mit dem angegebenen Lösungsmittel angerieben. Die erhaltenen Kristalle wurden abgesaugt, mit dem Lösungsmittel gewaschen und umkristallisiert.

Darstellungen der beschriebenen Verbindungen:

3-(2,2-Diphenyläthenyl)-chromon



farblose Kristalle

Schmp. 144-6° (Acetonitril)

$C_{23}H_{16}O_2$ (324,4)

$UV_{max} = 309 \text{ nm}$ (Dioxan)

ber.: 85,16 % C gef.: 85,18 % C

4,97 % H 5,10 % H

Aus 3-Formylchromon und DPK-Addukt nach Methode I.

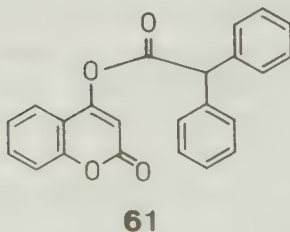
Reaktionsdauer: Ölbadtemperatur: Lösungsm. z. Anreiben/Waschen.

4 Stunden 190° - 200° Äther

1 Stunde 250°

Ausbeute: 18,5 % d. Th.

4-Diphenylacetoxy-cumarin



farblose Kristalle

Schmp. 107-10° (Äthanol)

$C_{23}H_{16}O_4$ (356,4)

$UV_{max} = 312 \text{ nm}$ (Dioxan)

ber.: 77,52 % C gef.: 77,46 % C

4,53 % H 4,42 % H

a) Aus 4-Hydroxycumarin und DPK-Addukt nach Methode II.

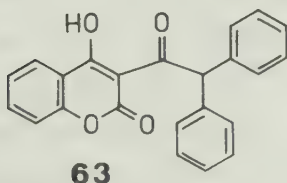
Reaktionsdauer: Lösungsm. z. Anreiben/Waschen:

1 Stunde Äthanol

Ausbeute: 53,4 % d. Th.

- b) Äquivalente Mengen 4-Hydroxycumarin und Diphenylelessigsäurechlorid wurden in Benzol 7,5 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Es wurde heiß filtriert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Die über Nacht fest gewordene Substanz wurde aus Äthanol umkristallisiert.
- Ausbeute: 28,1 % d. Th.

4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-cumarin



farblose Blättchen

Schmp. 188° (Äthanol)

$C_{23}H_{16}O_4$ (356,4)

$UV_{max} = 331 \text{ nm}$ (Dioxan)

ber.: 77,52 % C gef.: 77,32 % C

4,53 % H

4,54 % H

- a) Aus 4-Hydroxycumarin und DPK-Addukt nach Methode I.

Reaktionsdauer:

Ölbadtemperatur:

1 Stunde

190° - 200°

Die kristalline Substanz wurde in heißem Dimethylformamid gelöst. Beim Erkalten fiel Substanz **85** aus, **63** blieb in Lösung. Nach dem Absaugen von **85** wurde das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. **63** blieb als braune Substanz zurück. Nach Zugabe von Äthanol wurde der Niederschlag abgesaugt und so lange mit Äthanol gewaschen, bis dieser leicht gelb gefärbt war. Anschließend wurde umkristallisiert.

Ausbeute: 42,5 % d. Th.

- b) Aus 4-Hydroxycumarin und DPK-Addukt nach Methode II.

Reaktionsdauer: Lösungsm. z. Anreiben/Waschen:

6 Stunden Äthanol

Aus dem Filtrat der umkristallisierten Substanz schied sich nach dem Absaugen der Kristalle (**63**) **61** ab.

Ausbeute: 28,1 % d. Th.

- c) 1,78 g **61** (0,005 Mol) wurden in 50 ml Anisol unter Zusatz von 10 Tropfen Triäthylamin 2,5 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Äthanol versetzt, abgesaugt und umkristallisiert.

Ausbeute: 29,4 % d. Th.

- d) 360 mg **61** (0,001 Mol) wurden in 10 ml Trifluoressigsäure 20 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Die Lösung wurde in 100 ml Wasser gegossen und in Eis gestellt. Der Niederschlag wurde nach einigen Stunden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

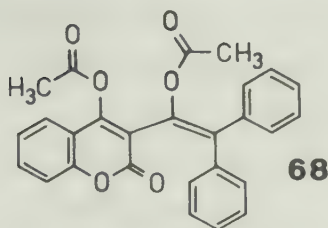
Ausbeute: 5,5 % d. Th.

- e) 535 mg **61** (0,0015 Mol), 245 mg 4-Hydroxycumarin (0,0015 Mol) und 146 mg Chinolin (0,00125 Mol) wurden im Ölbad unter Kohlendioxyd-Atmosphäre 1 Stunde auf 190° - 200° erhitzt. Nach dem Erkalten war die Schmelze fest und durchsichtig. Durch Behandeln mit Äthanol entstanden Kristalle, die abgesaugt und umkristallisiert wurden.

Verbindung **63** entstand auch unter den gleichen Bedingungen ohne Zusatz von 4-Hydroxycumarin.

Ausbeute: 37,4 % d. Th.

3-(1-Acetoxy-2,2-diphenyläthenyl)-4-acetoxy-cumarin



farblose Blättchen

Schmp. 155° (Äthanol/Wasser)

$C_{27}H_{20}O_6$ (440,5)

ber.: 73,63 % C gef.: 73,26 % C

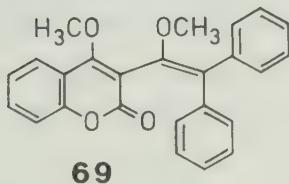
4,58 % H

4,49 % H

100 mg **63** (0,000281 Mol) wurden in 20 ml Acetylchlorid 2,5 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Die noch heiße Lösung wurde tropfenweise in Wasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt. Hierbei handelte es sich um nicht umgesetzte Ausgangssubstanz. **68** schied sich aus dem Filtrat nach Zugabe von Wasser ab.

Ausbeute: 21,2 % d. Th.

3-(1-Methoxy-2,2-diphenyläthenyl)-4-methoxy-cumarin



gelbliche Kristalle

Schmp. 209-11° (Äthanol)

$C_{25}H_{20}O_4$ (384,4)

$UV_{max} = 317 \text{ nm}$ (Dioxan)

ber.: 78,11 % C gef.: 78,26 % C

5,24 % H

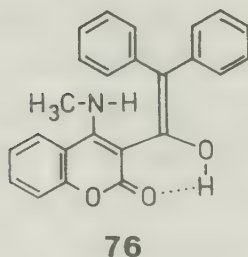
5,13 % H

200 mg **63** (0,000562 Mol), in 50 ml Methanol suspendiert, wurden so lange mit einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt, bis die Stickstoffentwicklung beendet war. Die Lösung wurde über Nacht stehengelassen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsver-

dampfer abgezogen und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Die so erhaltenen Kristalle waren nicht umgesetzte Ausgangssubstanz. Das Filtrat wurde anschließend eingeeengt und längere Zeit stehengelassen. Es schieden sich dicke gelbliche Kristalle (**69**) ab.

Ausbeute: 19,2 % d. Th.

3-(1-Hydroxy-2,2-diphenyläthenyl)-4-methylamino-cumarin



farblose Kristalle

Schmp. 144-6° (Äthanol)

$C_{24}H_{19}NO_3$ (369,4)

$UV_{max} = 330 \text{ nm}$ (Dioxan)

ber.: 78,04 % C gef.: 77,92 % C

5,18 % H 5,55 % H

3,79 % N 3,64 % N

a) 0,5 g **63** (0,00141 Mol) wurden in 50 ml Äthanol mit überschüssigem Amin - 1,4 g Methylamin (0,015 Mol; 33-prozentige Lösung in absolutem Äthanol) - 15 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das Äthanol wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

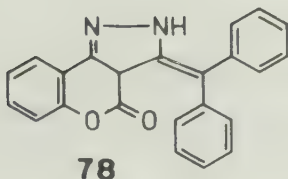
Ausbeute: 54 % d. Th.

b) Aus 4-Methylamino-cumarin und DPK-Addukt nach Methode II.

Reaktionsdauer: 24 Stunden

76 wurde nur chromatographisch nachgewiesen.

3-Diphenylmethylen-2,3,3a,4-tetrahydro-benzopyrano[4,3-c]
pyrazol-4-on



farblose Kristalle

Schmp. 281-3° (Methanol)

C₂₃H₁₆N₂O₂ (352,4)

ber.: 78,39 % C gef.: 78,31 % C

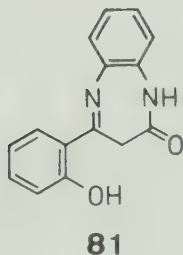
4,58 % H 4,53 % H

7,95 % N 7,89 % N

1 g **63** (0,00281 Mol) und 4 ml Hydrazinhydrat (60-prozentig) in 15 ml Äthanol wurden 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde in 50 ml Wasser gegossen und gekühlt. Anschließend wurde verdünnte Salzsäure bis pH 8 hinzugegeben. Die nach längerem Stehen abgeschiedene Festsubstanz wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 9,1 % d. Th.

1,3-Dihydro-4-(2-hydroxyphenyl)-2H-1,5-benzodiazepin-2-on



gelblichgrüne Nadeln

Schmp. 256-7° (Äthanol)

C₁₅H₁₂N₂O₂ (252,3)

UV_{max} = 350 nm (Dioxan)

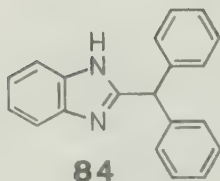
ber.: 71,42 % C gef.: 71,37 % C

4,80 % H 4,89 % H

11,10 % N 11,20 % N

- a) **63** und o-Phenylendiamin wurden in äquivalenten Mengen 2,5 Stunden in Xylol am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die ausgefallene Festsubstanz abgesaugt und anschließend aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 39,5 % d. Th.
- b) **63** und o-Phenylendiamin wurden im Molverhältnis 1:2 in Xylol 10 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach längerem Stehenlassen kristallisierten zwei Substanzen (gelbe Nadeln = **81** und braune dicke Kristalle = **84**) aus. Nach dem Absaugen wurden beide Verbindungen manuell getrennt. **81** wurde aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: ca. 50 % d. Th.

2-Diphenylmethyl-benzimidazol



farblose Nadeln

Schmp. 216-8° (Äthanol/Wasser)

Schmp. Lit. ¹⁷²): 218-9°

C₂₀H₁₆N₂ (284,4)

UV_{max} = 284 nm (Dioxan)

ber.: 84,47 % C gef.: 84,66 % C

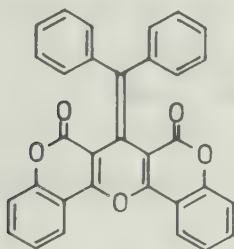
5,67 % H 5,41 % H

9,85 % N 9,79 % N

Die Darstellung und Aufarbeitung erfolgte nach der Vorschrift b) zur Herstellung von **81**. Es wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: ca. 60 % d. Th.

7-Diphenylmethylen-6,8-dihydro-7H-bis-benzopyrano[4,3-b-3',4'-e]
pyran-6,8-dion



85

grünliche Nadeln

Schmp. > 330° (Dimethylformamid)

C₃₂H₁₈O₅ (482,5)

UV_{max} = 325 nm (Dioxan)

ber.: 79,66 % C gef.: 79,55 % C

3,76 % H

3,84 % H

Aus 4-Hydroxycumarin und DPK-Addukt nach Methode I.

Reaktionsdauer: Ölbadtemperatur:

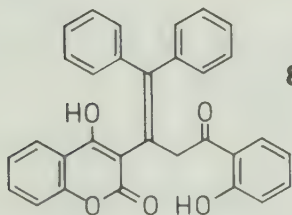
1 Stunde

190° - 200°

Das Filtrat der umkristallisierten Verbindung **85** wurde zur Isolierung von **63** aufbewahrt (vergl. Vorschrift a) zur Herstellung von **63**, S. 108).

Ausbeute: 24,1 % d. Th.

1-(2-Hydroxyphenyl)-4,4-diphenyl-3-(4-hydroxycumarinyl-3)-
3-buten-1-on



88

farblose Kristalle

Schmp. 205-8° (Äthanol)

C₃₁H₂₂O₅ (474,5)

UV_{max} = 315 nm (Dioxan)

ber.: 78,47 % C gef.: 78,45 % C

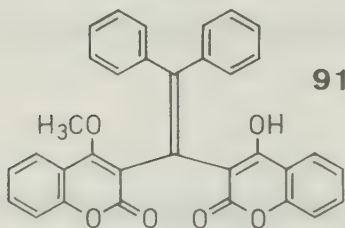
4,67 % H

4,72 % H

Zu 4,82 g **85** (0,01 Mol) in 200 ml Äthanol wurde eine Lösung von 20 Plättchen KOH in 25 ml Wasser gegeben. Die Mischung wurde 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das K-Salz, das schon während des Kochens teilweise ausfiel, abgesaugt. Der Niederschlag wurde in heißem Wasser gelöst; es wurde heiß filtriert und mit 6 n Salzsäure angesäuert. Nach dem Erkalten wurde die ausgefallene Substanz abgesaugt und umkristallisiert.

Ausbeute: 66,1 % d. Th.

1-(4-Hydroxycumarinyl-3)-1-(4-methoxycumarinyl-3)-2,2-diphenyl-äthen



farblose Nadeln

Schmp. 197-8° (Äthanol)

$C_{33}H_{22}O_6$ (514,5)

$UV_{max} = 320 \text{ nm}$ (Dioxan)

ber.: 77,03 % C gef.: 76,87 % C

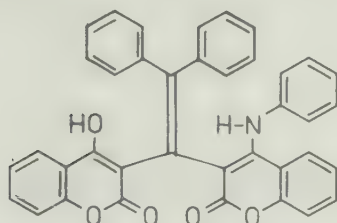
4,31 % H

4,44 % H

570 mg **85** (0,0012 Mol) wurden mit 50 ml 1 N methanolischer Kalilauge 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und mit 6 n Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt und umkristallisiert.

Ausbeute: 22,8 % d. Th.

1-(4-Anilinocumarinyl-3)-1-(4-hydroxycumarinyl-3)-2,2-diphenyl-
äthen



95

gelbe Nadeln

Schmp. 234-6° (Äthanol)

$C_{38}H_{25}NO_5$ (575,6)

ber.: 79,29 % C gef.: 79,28 % C

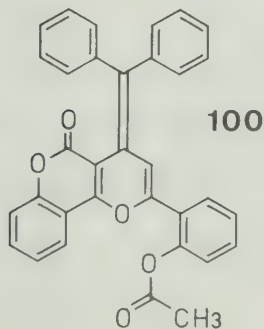
4,38 % H 4,41 % H

2,43 % N 2,42 % N

85 wurde in Anilin 22,5 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Anilins am Umlaufverdampfer erhielt man den Rückstand nach längerem Stehenlassen in kristallinem Zustand. Nach dem Absaugen und Waschen mit Äthanol wurde umkristallisiert. Eventuell vorhandene Ausgangssubstanz wurde dabei abfiltriert, da sie in heißem Äthanol unlöslich war.

Ausbeute: 19,8 % d. Th.

2-(2-Acetoxyphenyl)-4-diphenylmethylen-4,5-dihydro-pyrano[3,2-c]
benzopyran-5-on



100

orangefarbene Kristalle

Schmp. 225-6° (Acetonitril/Wasser)

$C_{33}H_{22}O_5$ (498,5)

$UV_{max} = 355 \text{ nm}$ (Dioxan)

459 nm (konz. Schwefelsäure)

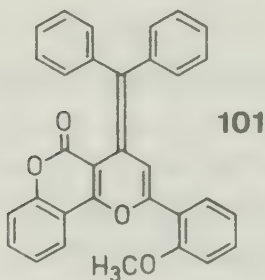
ber.: 79,51 % C gef.: 79,62 % C

4,45 % H 4,50 % H

88 und Acetanhydrid wurden in äquivalenten Mengen mit 1 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure so lange erhitzt, bis die klare orangefarbene Lösung zu einem Kristallbrei erstarrte. Nach dem Abkühlen wurde umkristallisiert.

Ausbeute: 50,1 % d. Th.

2-(2-Methoxyphenyl)-4-diphenylmethyl-4,5-dihydro-pyrano[3,2-c]benzopyran-5-on



orangefarbene Kristalle

Schmp. 218-9° (Acetonitril/Wasser)

$C_{32}H_{22}O_4$ (470,6)

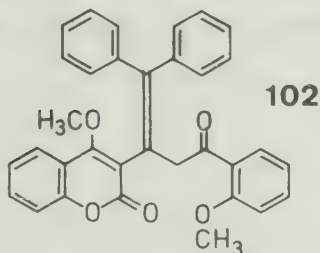
UV_{max} = 363 nm (Dioxan)

467 nm (konz. Schwefelsäure)

Auf Grund der geringen Ausbeute konnte keine CH-Analyse gemacht werden.

235 mg **88** (0,005 Mol) - in 50 ml Methanol suspendiert - wurden so lange mit einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt, bis die Stickstoffentwicklung beendet war. Die Lösung wurde über Nacht stehengelassen, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Zunächst schied sich **102** in farblosen Kristallen mit wenig **101** ab. Beide Verbindungen wurden manuell getrennt. Die Hauptmenge von **101** kristallisierte erst nach Zugabe von Wasser aus. Ausbeute: ca. 5 % d. Th.

1-(2-Methoxyphenyl)-4,4-diphenyl-3-(4-methoxycumarinyl-3)-
3-buten-1-on



farblose Kristalle

Schmp. 200-2° (Acetonitril)

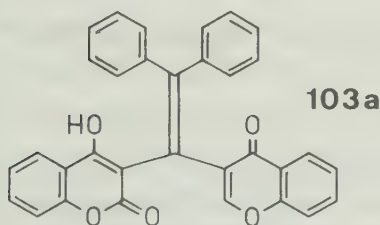
$C_{33}H_{26}O_5$ (502,6)

Auf Grund der geringen Ausbeute konnte keine CH-Analyse gemacht werden.

Die Darstellung von **102** erfolgte nach der Herstellungsvorschrift für **101**.

Ausbeute: ca. 5 % d. Th.

1-(Chromonyl-3)-1-(4-hydroxycumarinyl-3)-2,2-diphenyläthen



gelbliche amorphe Substanz

Schmp. 110-5° (Zers.)

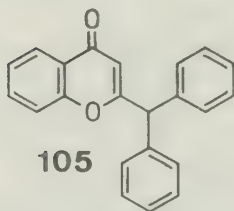
$C_{32}H_{20}O_5$ (484,5)

Da sich die Substanz nicht reinigen ließ, fehlen ein UV-Spektrum und die CH-Analyse.

948 mg **88** (0,002 Mol) wurden unter Erwärmen in 10 ml absolutem Xylol gelöst und mit 0,375 ml N,N-Dimethylformamid dimethylacetal (0,0024 Mol) versetzt. Unter Rühren wurde 3 Stunden auf 120° - 130° und 30 Minuten auf 150° - 160° erwärmt. Nach Zugabe von Petroläther wurde in der Kälte weitergerührt, filtriert und 30 Minuten mit 90-prozentiger Essigsäure auf 100° - 110° erwärmt.

Die Lösung wurde in Wasser gegossen. Da sich nach längerem Stehenlassen keine Festsubstanz abschied, wurde mit Chloroform extrahiert und das Lösungsmittel am Umlaufverdampfer abdestilliert. Versuche, die Substanz umzukristallisieren, schlugen fehl.
Ausbeute: ca. 8 % d. Th.

2-Diphenylmethyl-chromon



farblose Kristalle

Schmp. 149° (Äthanol)

$C_{22}H_{16}O_2$ (312,4)

$UV_{max} = 305 \text{ nm}$ (Dioxan)

293 nm (konz. Schwefelsäure)

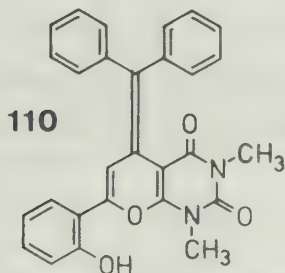
ber.: 84,60 % C gef.: 84,28 % C

5,16 % H

5,31 % H

2,40 g **88** (0,005 Mol) wurden in 30 ml Chinolin mit oder ohne Zusatz von 10 % Cu-Pulver im Ölbad 2 Stunden auf 210° erhitzt. Es wurde heiß filtriert und nach dem Erkalten Petroläther dazugeben. Eine zähflüssige braune Masse setzte sich ab; die darüber stehende Lösung wurde weiterverarbeitet. Nach dem Abziehen des Petroläthers am Umlaufverdampfer und dem Abdestillieren des Chinolins im Ölpumpenvakuum blieb ein rötlichbraunes Öl zurück, das durch Anreiben mit Äther kristallin wurde. Die Kristalle wurden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 4,2 % d. Th.

1,3-Dimethyl-5-diphenylmethylen-7-(2-hydroxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-2,4-dion



feine, gelbe Nadeln

Schmp. > 330° (Eisessig/Acetanhydrid)

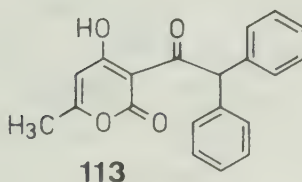
$C_{28}H_{22}N_2O_4$ (450,5)

UV_{max} = 390 nm (Dioxan)

Auf Grund der geringen Ausbeute konnte keine CHN-Analyse gemacht werden.

105 und N,N'-Dimethylbarbitursäure wurden in äquivalenten Mengen 2 Stunden in 2 Teilen Acetanhydrid und 1 Teil Eisessig am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Einengen des Lösungsmittels kristallisierte **110** in sauberen feinen, gelben Nadeln aus.

4-Hydroxy-6-methyl-3-diphenylacetyl-2-pyron



farblose Nadeln

Schmp. 176-8° (Äthanol)

$C_{20}H_{16}O_4$ (320,4)

UV_{max} = 320 nm (Dioxan)

ber.: 74,99 % C gef.: 75,17 % C

5,03 % H

5,01 % H

Aus Triacetsäurelacton und DPK-Addukt unter Zusatz von Triäthylamin nach Methode II.

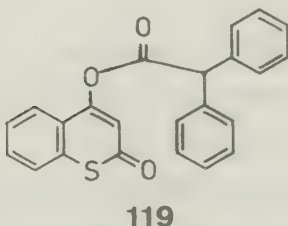
Reaktionsdauer: Lösungsm. z. Anreiben/Waschen:

5 Stunden

Äthanol

Ausbeute: 15,6 % d. Th.

4-Diphenylacetoxy-1-thiocumarin



farblose Kristalle

Schmp. 131-2° (Äthanol)

$C_{23}H_{16}O_3S$ (372,5)

$UV_{max} = 345 \text{ nm}$ (Dioxan)

ber.: 74,17 % C gef. 73,35 % C

4,33 % H 4,54 % H

8,61 % S 8,37 % S

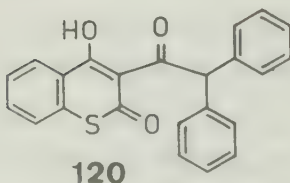
Aus 4-Hydroxy-1-thiocumarin und DPK-Addukt nach Methode II.

Reaktionsdauer: Lösungsm. z. Anreiben/Waschen:

5 Stunden Äthanol

Ausbeute: 56,4 % d. Th.

4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-1-thiocumarin



grünliche Nadeln

Schmp. 154-5° (Äthanol)

$C_{23}H_{16}O_3S$ (372,5)

$UV_{max} = 350 \text{ nm}$ (Dioxan)

ber.: 74,17 % C gef.: 74,32 % C

4,33 % H 4,39 % H

8,61 % S 8,30 % S

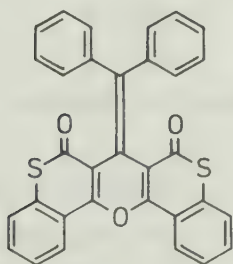
1,86 g **119** (0,005 Mol) wurden in 30 ml Anisol unter Zusatz von 10 Tropfen Triäthylamin 10 Stunden am Rückflußkühler erhitzt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Durch Behandeln mit Äthanol wurde der zähflüssige

Rückstand kristallin. Das Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und umkristallisiert.

Ausbeute: 6,3 % d. Th.

7-Diphenylmethylen-6,8-dihydro-7H-bis-benzothiopyrano
[4,3-b-3',4'-e]pyran-6,8-dion



121

gelblichgrüne Nadeln

Schmp. > 330° (Dimethylformamid)

C₃₂H₁₈O₃S₂ (514,6)

UV_{max} = 338 nm (Dioxan)

ber.: 74,69 % C gef.: 74,30 % C

3,53 % H 3,82 % H

12,46 % S 12,35 % S

Aus 4-Hydroxy-1-thiocumarin und DPK-Addukt nach Methode I.

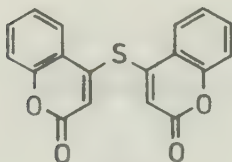
Reaktionsdauer: Ölbadtemperatur:

4 Stunden 190° - 200°

0,5 Stunden 250°

Ausbeute: 9,7 % d. Th.

Bis-(cumarinyl-4)-sulfid



122

farblose Kristalle

Schmp. 247-9° (Benzol)

$C_{18}H_{10}O_4S$ (322,3)

$UV_{max} = 315 \text{ nm}$ (Dioxan)

ber.: 67,07 % C gef.: 66,81 % C

3,13 % H 3,46 % H

9,95 % S 9,00 % S

a) Aus 4-Mercaptocumarin und DPK-Addukt nach Methode II.

Reaktionsdauer: 5 Stunden

Der kristalline Rückstand enthielt außer **122** eine weitere Substanz (**123**). Da **122** in Benzol schwerer löslich war als **123**, ließ sich **122** durch Umkristallisieren aus Benzol als reine Verbindung gewinnen. Das Filtrat wurde zur Isolierung von **123** aufbewahrt.

Ausbeute: 6,2 % d. Th.

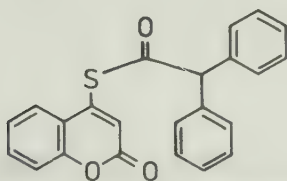
b) Aus 4-Mercaptocumarin und DPK-Addukt nach Methode I.

Reaktionsdauer: Ölbadtemperatur: Lösungsm. z. Anreiben/Waschen:

4 Stunden 190° - 200° Äther

2,5 Stunden 250°

4-Diphenylthioacetoxy-cumarin



123

farblose Kristalle

Schmp. 156-7° (Benzol)

$C_{23}H_{16}O_3S$ (372,5)

$UV_{max} = 320 \text{ nm}$ (Dioxan)

ber.: 74,17 % C gef.: 73,86 % C

4,33 % H 4,35 % H

8,61 % S 8,74 % S

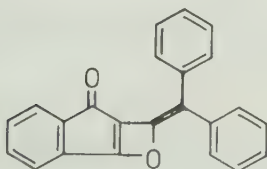
a) Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift a) für **122**.

Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde anschließend umkristallisiert.

Ausbeute: 10,8 % d. Th.

b) 0,9 g 4-Mercaptocumarin (0,005 Mol) und 1,3 g DPK-Addukt (0,0025 Mol) wurden in 20 ml Benzol 6,5 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Umlaufverdampfer abgezogen; der Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert.
Ausbeute: 59,1 % d. Th.

2-Diphenylmethylen-2,3-dihydro-indeno[1,2-b]oxetan-3-on



128

gelbe Nadeln

Schmp. 267-8° (Isopropanol)

$C_{23}H_{14}O_2$ (322,4)

$UV_{max} = 430 \text{ nm}$ (Dioxan)

ber.: 85,70 % C gef.: 85,95 % C

4,38 % H 4,34 % H

Aus Benzoylessigsäureäthylester und DPK-Addukt mit oder ohne Zusatz von Triäthylamin nach Methode II.

Reaktionsdauer: Lösungsm. z. Anreiben/Waschen:

15 Stunden Isopropanol

Ausbeute: 6,2 % d. Th.

Benzophenon, Diphenylmethan und Salicylsäure durch Hydrolyse von 4-Hydroxy-3-diphenylacetyl-cumarin (63)

1,5 g **63** (0,0042 Mol) wurden in 30 ml Dioxan und 90 ml Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 30 ml einer 20-prozentigen KOH-Lösung wurde 40 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt, mit 10-prozentiger Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde anschließend mit 5-prozentiger Natriumcarbonatlösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der flüssige Rückstand wurde im Ölpumpenvakuum destilliert und als Gemisch aus Benzophenon und Diphenylmethan identifiziert.

Die wäßrige Phase wurde nach dem Ansäuern mit 10-prozentiger Salzsäure mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Auszüge wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde aus Petroläther umkristallisiert. Die auf diese Weise erhaltene Substanz war mit Salicylsäure identisch.

Literaturverzeichnis

- 1) R. Anschütz, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 463 (1903)
- 2) H.A. Campbell, K.P. Link. J. biol. Chem. 138, 21 (1941)
- 3) F.W. Shofield, Can. Vet. Record. 3, 74 (1922)
J. Amer. veterin. med. Assoc. 64, 553 (1924)
- 4) L.M. Roderick, J. Amer. veterin. med. Assoc. 74, 314 (1929)
Amer. J. Physiol. 96, 413 (1931)
- 5) E. Späth, F. Keszler, Ber. dtsh. chem. Ges.
70, 1255, 1679 (1937)
H. Raudnitz, F. Petru, E. Diamant, K. Neurad, K. Lanner,
Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1956 (1936)
- 6) F.M. Dean, Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds,
Butterworth London, 1963, S. 497
- 7) E.M. Bickhoff, R.L. Lyman, A.L. Livingston, A.N. Booth,
J. Amer. chem.Soc. 80, 3969, 4381 (1958)
- 8) R.J. Molyneux, L. Jurd, Tetrahedron 26 (1970) 20, 4743
- 9) W. Karrer, Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, Birkhäuser-Verlag, Basel-Stuttgart, 1958,
S. 562, 1108
- 10) J. Sulko, Farmaco, Ed. Sci. 26, (1971) 2, 146
- 11) E. Jucker, Fortschritte der Arzneimittelforschung, Birkhäuser-Verlag, Basel-Stuttgart, 1968, Bd. 11, S. 226
- 12) M.C. de Jonge, K. Kok, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap.
94, 470 (1953)
- 13) B. van Zanten, W.Th. Nauta, Arzneimittel-Forschung
14, 29 (1964)
- 14) A. Banchetti, Farmaco, Ed. Sci. 10, 742 (1955)

- 15) E. Ziegler, H. Junek, Mh. Chem. 89, 678 (1958)
- 16) Handbuch der experimentellen Pharmakologie, F. Markwardt, Antikoagulantien, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971, Bd. 27, S. 205
- 17) Ger. Offen. 1,959,317; C.A. 73, 87795 (1970)
- 18) Brit. P. 1,032,253; Chem. Zentralbl. 21-1870 (1968)
- 19) U.S.P. 3,264,323; Chem. Zentralbl. 3-1570 (1969)
- 20) D.A.S. 1,141,995; Chem. Zentralbl. 18178 (1963)
- 21) D. Molho, Bull. Soc. chim. France 1961, 1417
- 22) Z. Latallo, J. Panasewicz, J. Cieslak, I. Chmielewska, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. 115, 5 (1957)
- 23) Aust. P. 203,008; Chem. Zentralbl. 4810 (1961)
- 24) Brit. P. 951,463; Chem. Zentralbl. 50-1926 (1965)
- 25) Brit. P. 1,175,808; C.A. 72, 78882 (1970)
- 26) L. Reppel, W. Schmollack, Arch. Pharmaz. 297, 45 (1964)
- 27) G. Kasaseva, T.V. Smirnova, K.M. Lakin, D.P. Sirokov, Z. vses. chim. Obsc. im. D.I. Mendeleeva, 12 (1967) 1, 115
- 28) F.P. 1,150,206; Chem. Zentralbl. 13171 (1960)
- 29) Brit. P. 1,025,572; Chem. Zentralbl. 42-2958 (1967)
- 30) s. Anm. 16), S. 272
- 31) K. Okumura, J. pharmac. Soc. Japan (Yakugakuzasshi) 80, 525 (1960)
- 32) K.S.R. Krishna, M. Rao, N.V. Subbarao, Indian J. Chem. 3, 522 (1965)
- 33) U.S.P. 3,122,557; Chem. Zentralbl. 28-1718 (1966)
- 34) U.S.P. 3,509,177; C.A. 73, 45346 (1970)
- 35) Ger. Offen. 1,907,556; C.A. 72, 2153 (1970)
- 36) Ger. Offen. 1,921,012; C.A. 72, 55262 (1970)

- 37) N. Ichikawa, H. Ichibagase, Chem. Pharm. Bull.
17 (1969) 11, 2384
- 38) Japan 7,019,296; C.A. 73, 66434 (1970)
- 39) Japan 7,024,985; C.A. 73, 98958 (1970)
- 40) S. Wood, E.D. Holyoke, Y.H. Yardley, Proc. Amer. Assoc.
Cancer Res. 2, 157 (1956)
- 41) F. Lacour, C. Oberling, M. Guerin, Bull. Assoc. Fr. Etude
Cancer 44, 88 (1957)
- 42) V. Dadak, K. Hodak, Experientia (Basel) 22, 38 (1966)
- 43) R.C. Sharma, S.K. Gupta, R.B. Arora, J. Sci. Ind. Res.
30 (1971) 4, 190
- 44) Brit. P. 1,017,433; Chem. Zentralbl. 8-1668 (1968)
- 45) A. Nayak, P.K. Jesthi, M.K. Rout, J. Inst. Chem. (Calcutta)
40 (1968) 3, 109
- 46) N.C. Misra, K.K. Patnaik, M.K. Rout, J. Indian chem. Soc.
48 (1971) 1, 25
- 47) F.P. (Med.) 2,321; C.A. 50, 8898 (1956)
C.A. 55, 26370 (1961)
- 48) Duk Ryong Hahn, Yakhak Hoeji, 1969, 13 (2-3) 67
- 49) U.S.P. 3,243,443; Chem. Zentralbl. 7-1358 (1969)
- 50) V. Hopps, G. Mantia, D. Consiglio, Boll. Soc. ital. Biol.
sperim. 43 (1967) 22, 1526
- 51) R. Selleri, G. Orzalsi, O. Caldini, R. Spano, G. Cascio,
M. Palazzoadriano, G. Mantia, Arzneimittell-Forsch.
16, 1073 (1966)
- 52) R. Anschütz, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 463 (1903)
- 53) R. Anschütz, Liebigs Ann. Chem. 367, 169 (1909)
- 54) R. Anschütz, Liebigs Ann. Chem. 368, 23 (1910)

- 55) I.M. Heilbron, D.W. Hill, J. chem. Soc. (London) 1927, 1705
- 56) K.C. Ghosa, J. Indian chem. Soc. 24, 321 (1947)
- 57) U.S.P. 2,439,302; C.A. 42, 5051 (1948)
- 58) H. Pauly, K. Lockemann, Ber. dtsh. chem. Ges. 48, 28 (1915)
- 59) C. Mentzer, P. Meunier, J. Lecocq, D. Billët, D. Xuong,
Bull. Soc. chim. France 12, 430 (1945)
- 60) C. Mentzer, P. Meunier, Bull. Soc. chim. France 10, 356 (1943)
- 61) A. Grüssner, Festschrift, E. Barell, Hoffmann-La Roche,
Basel 1946, 238
- 62) P. Vercier, D. Molho, C. Mentzer, Bull. Soc. chim. France
1950, 1248
- 63) J. Klosa, Arch. Pharmaz. 289, 143, 156, 240 (1956)
- 64) B. van Zanten, W.Th. Nauta, Recueil Trav. chim. Pays-Bas
79, 1211 (1960)
- 65) B. van Zanten, W.Th. Nauta, Recueil Trav. chim. Pays-Bas
80, 95 (1961)
- 66) O. Danek, Collect. czechoslov. chem. Commun. 29, 1035 (1964)
- 67) M. Dezelic, M. Trkovnik, J. med. Chemistry 7, 284 (1964)
- 68) M.A. Stahmann, I. Wolff, K.P. Link, J. Amer. chem. Soc.
65, 2285 (1943)
- 69) Brit. P. 578,589; C.A. 41, 2443 (1947)
- 70) U.S.P. 2,471,047; C.A. 43, 6671 (1949)
- 71) J. Boyd, A. Robertson, W.B. Whalley, J. chem. Soc. (London)
1948, 174
- 72) E.P. 705,316; C.A. 50, 1088 (1956)
- 73) DDR P. 11,238; Chem. Zentralbl. 8652 (1957)
- 74) P. Da Re, E. Sandri, Chem. Ber. 93, 1085 (1960)
- 75) H. v. Pechmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 16, 2119 (1883)

- 76) K. Hoesch, Ber. dtsh. chem. Ges. 48, 1122 (1915)
- 77) V.R. Shah, J.L. Bose, R.C. Shah, J. org. Chemistry 25, 677 (1960)
- 78) E. Ziegler, H. Junek, Mh. Chem. 86, 29 (1955)
- 79) E. Ziegler, H. Junek, Mh. Chem. 86, 506 (1955)
- 80) H. Junek, E. Ziegler, Mh. Chem. 87, 212, 218 (1956)
- 81) E. Ziegler, H. Maier, Mh. Chem. 89, 143 (1958)
- 82) E. Ziegler, E. Nölken, E. Fuchs, Mh. Chem. 91, 1124 (1960)
- 83) F. Arndt, L. Loewe, R. Ün, E. Ayca, Chem. Ber. 84, 319 (1951)
- 84) I.M. Heilbron, D.W. Hill, J. chem. Soc. (London) 1927, 1707
- 85) K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden-Day, Inc., San Francisco u. Nankodo Company Limited, Tokyo, 1962, S. 204
- 86) I. Chmielewska, J. Cieslak, Tetrahedron 4, 135 (1958)
- 87) W.R. Sullivan, C.F. Huebner, M.A. Stahmann, K.P. Link, J. Amer. chem. Soc. 65, 2288 (1943)
- 88) R. Anschütz, M.E. Scholl, Liebigs Ann. Chem. 379, 333 (1911)
- 89) J.P. Freeman, M.F. Hawthorne, J. Amer. chem. Soc. 78, 3366 (1956)
- 90) A. Mustafa, O.H. Hishmat, M.E. Wassef, N.M.A. El-Ebrashi, A.A. Nawar, Liebigs Ann. Chem. 692, 166 (1966)
- 91) C.F. Huebner, K.P. Link, J. Amer. chem. Soc. 67, 102 (1945)
- 92) Ung. P. 150,539; Chem. Zentralbl. 49-1538 (1964)
- 93) A. Mustafa, O.H. Hishmat, M.I. Ali, M.E. Wassef, E.M. Khalil, A.-K.M. Gohar, Liebigs Ann. Chem. 712, 107 (1968)
- 94) V.N. Dholakia, K.M. Trivedi, J. Indian chem. Soc. 48 (1971) 4, 344
- 95) C.H. Schroeder, E.D. Titus, K.P. Link, J. Amer. chem. Soc. 79, 3291 (1957)

- 96) J. Cieslak, S. Lewaa, I. Chmielewska, Roczniki Chem.
(Ann. Soc. chim. Polonorum) 33, 349 (1959)
- 97) D.A.S. 1,141,995; Chem. Zentralbl. 18178 (1963)
- 98) E.E. Smissman, J.R.J. Sorenson, W.A. Albrecht, M.W. Creese,
J. org. Chemistry 35 (1970) 5, 1357
- 99) F.P. 1,276,654; Chem. Zentralbl. 50-1796 (1966)
- 100) M. Ikawa, M.A. Stahmann, K.P. Link, J. Amer. chem. Soc.
66, 902 (1944)
- 101) Brit. P. 1,025,572; Chem. Zentralbl. 42-2958 (1967)
- 102) V.S. Velezheva, V.A. Bakhhash, I.V. Machinskaya,
Tr. Khim.-Tekhnol. Inst. 61, 35 (1969)
- 103) V.S. Velezheva, V.A. Bakhhash, I.V. Machinskaya,
Zh. Org. Khim. 5 (1969) 9, 1608
- 104) M. Trkovnik, B. Bobarevic, V. Knez, Croat. Chem. Acta
42, 57 (1970)
- 105) T. Ukita, S. Nojima, M. Matsumoto, J. Amer. chem. Soc.
72, 5143 (1950)
- 106) H.R. Eisenhauer, K.P. Link, J. Amer. chem. Soc.
75, 2044 (1953)
- 107) J. Klosa, Arch. Pharmaz. 288, 356 (1955)
- 108) J. Klosa, Arch. Pharmaz. 289, 104 (1956)
- 109) E. Ziegler, G. Wildgrube, H. Junek, Mh. Chem.
87, 439 (1956)
- 110) M. Trkovnik, B. Bobarevic, V. Jovanovic, Croat. Chem. Acta
40, 91 (1968)
- 111) H.R. Eisenhauer, K.P. Link, J. Amer. chem. Soc.
75, 2046 (1953)
- 112) L.L. Woods, M. Fooladi, J. org. Chemistry 33, 2966 (1968)

- 113) A. Metallidis, H. Junek, E. Ziegler, *Mh. Chem.*
101, 88 (1970)
- 114) U.S.P. 3,511,856; C.A. 73, 14694 (1970)
- 115) C.R. Hauser, D.S. Breslow, *J. Amer. chem. Soc.*
62, 2385 (1940)
- 116) F. Litvan, W.G. Stoll, *Helv. chim. Acta* 42, 878 (1959)
- 117) M. Ichikawa, H. Ichibagase, *Chem. Pharm. Bull.*
19 (1971) 5, 1046
- 118) S. Checchi, L. Pecori, M. Bambogiotti Alberti,
Gazz. chim. ital. 97, 1749 (1967).
- 119) Geuther, *Jenaische Zeitschrift*, 1866, 8
- 120) N. Collie, *J. chem. Soc. (London)* 59, 609 (1891)
- 121) N. Collie, *J. chem. Soc. (London)* 91, 787 (1907)
- 122) L. Opitz, R. Hänsel, *Tetrahedron Lett.* 38, 3369 (1970)
- 123) T. Kappa, H. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 58, 5105 (1970)
- 124) F. Arndt, B. Eistert, H. Scholz, E. Aron,
Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2373 (1936)
- 125) R. Gren, *Dissertation FU Berlin* 1968, S. 22
- 126) S. Iguchi, A. Inone, *Chem. pharmac. Bull. (Tokyo)*
10, 1070 (1962); C.A. 59, 2755 (1963)
- 127) H. Staudinger, *Liebigs Ann. Chem.* 356, 51 (1907)
- 128) H. Staudinger, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 41, 1355 (1908)
- 129) H. Staudinger, St. Bereza, *Liebigs Ann. Chem.*
380, 243 (1911)
- 130) H. Staudinger, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 41, 1493 (1908)
- 131) H. Staudinger, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 42, 4249 (1909)
- 132) H. Staudinger, N. Kon, *Liebigs Ann. Chem.* 384, 38 (1911)
- 133) H. Staudinger, R. Endle, *Liebigs Ann. Chem.*
401, 263 (1913)

- 134) N. Campbell, P.S. Davison, H.G. Heller,
J. chem. Soc. (London) 1963, 933
- 135) D. Borrmann, R. Wegler, Chem. Ber. 99, 1245 (1966)
- 136) C. Jutz, Tetrahedron 22, 1809 (1966)
- 137) H. Ulrich, Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes,
Academic Press, New York-London, 1967, S. 38
- 138) Th. Katz, R. Dessau, J. Amer. chem. Soc. 85, 2172 (1963)
- 139) U.S.P. 2,265,265; C.A. 36, 1614 (1942)
- 140) F. Eiden, M. Peglow, Arch. Pharmaz. 303 (1970) 10, 825
- 141) F. Eiden, M. Peglow, Arch. Pharmaz. 303 (1970) 1, 61
- 142) A.P. 2,456,503; C.A. 43, 2635 (1949)
- 143) A.P. 2,496,791; C.A. 44, 4026 (1950)
- 144) A.P. 2,569,132; C.A. 46, 5078 (1952)
- 145) T. Isoshima, Bull. Inst. chem. Res. Kyoto Univ.
31, 382 (1953); C.A. 48, 11340 (1954)
- 146) E.F. Degering, J.A. Spence, J. Amer. chem. Soc.
66, 1624 (1944)
- 147) C.D. Hurd, O.E. Edwards, J.R. Roach, J. Amer. chem. Soc.
66, 2013 (1944)
- 148) M. Peglow, Dissertation FU Berlin 1968, S. 114
- 149) s. Anm. 148), S. 98
- 150) s. Anm. 148), S. 73
- 151) F. Eiden, H. Haverland, Naturwissenschaften 52, 513 (1965)
- 152) R. v. Ammon, R.D. Fischer, Angew. Chem. 84 (1972) 16
- 153) L. Pohl, Kontakte 1, 17 (1972)
- 154) s. Anm. 148), S. 75
- 155) H. Staudinger, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 521 (1911)
- 156) s. Anm. 148), S. 15

- 157) s. Anm. 148), S. 102
- 158) L.J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution,
Dr. Dietrich Steinkopf Verlag, Darmstadt, 1966, S. 149
- 159) E. Marcus, J.F. Stephen, J.K. Chan, J. Heterocycl. Chem.
6, 13 (1969)
- 160) N. Matzat, H. Wamhoff, F. Korte, Chem. Ber. 102, 3122 (1969)
- 161) F. Eiden, H. Dobinsky, Synthesis 7, 365 (1970)
- 162) U.S.P. 3,634,458; C.A. 76 (1972) 17, 99636
- 163) R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons,
Inc., New York, Vol. 2, S. 207
- 164) s. Anm. 163), S. 258
- 165) N.J. Desai, S. Sethna, J. org. Chemistry 22, 388 (1957)
- 166) L.A. Goding, B.D. West, J. org. Chemistry 33, 437 (1968)
- 167) B.S. Wildi, J. org. Chemistry 16, 107 (1951)
- 168) Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie III,
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1961, S. 136
- 169) A.Ya. Strakov, M. Schulz, A. Egle, A. Mols, Latv. PSR
Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser. 5, 615 (1970)
- 170) A.A. Akhrem, A.M. Moiseenkov, F.A. Lakhvich, S.P. Smul'skii,
Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim. 5, 1098 (1971)
- 171) M. Giannella, F. Gualtieri, C. Melchiorre, Phytochemistry
10 (1971) 3, 539
- 172) B.A. Porai-Koshits, O.F. Ginzburg, L.S. Efros,
J. Gen. Chem. (USSR) 17, 1768 (1947); C.A. 42, 5903 (1948)
- 173) G. Wittig, F. Bangert, Ber. dtsh. chem. Ges.
58, 2627 (1925)
- 174) C.F. Huebner, W.R. Sullivan, M.A. Stahmann, K.P. Link,
J. Amer. chem. Soc. 65, 2292 (1943)

- 175) R.B. Arora, N.R. Krishnaswamy, T.R. Seshadri, S.D.S. Seth,
B.R. Sharma, J. med. Chemistry 10 (1967) 1, 121
- 176) K. Dimroth, W. Kinzebach, M. Soyka, Chem. Ber.
99, 2351 (1966)
- 177) F. Eiden, Arch. Pharmaz. 295, 607 (1962)
- 178) G. Seitz, Tetrahedron Lett. 1968, 2305
- 179) F. Bossert, Liebigs Ann. Chem. 680, 40 (1964)
- 180) s. Anm. 148), S. 101
- 181) W. Luft, Dissertation FU Berlin 1972, S. 88
- 182) K. Dimroth, K.H. Wolf, Newer Methods of Preparative Organic
Chemistry, Academic Press, New York, 1964, Vol. 3, S. 357
- 183) G. Seitz, Arch. Pharmaz. 300, 1016 (1967)
- 184) s. Anm. 148), S. 106
- 185) s. Anm. 148), S. 22
- 186) F. Eiden, H. Haverland, Arch. Pharmaz. 300, 806 (1967)
- 187) St. v. Kostanecki, A. Rozycki, Ber. dtsch. chem. Ges.
34, 102 (1902)
- 188) B. Föhlisch, Chem. Ber. 104, 348 (1971)
- 189) F. Eiden, I. Kochs, Planta med. 15, 81 (1967)
- 190) K.E. Schulte, V. v. Weissenborn, G.L. Tittel,
Chem. Ber. 103, 1250 (1970)
- 191) s. Anm. 125), S. 33
- 192) P.S. Jamkhandi, S. Rajagopal, Mh. Chem. 97, 1732 (1966)
- 193) P.S. Jamkhandi, S. Rajagopal, Indian J. Chem.
10 (1971) 11, 1114
- 194) S. Checchi, L. Pecori Vettori, F. Vincieri,
Gazz. chim. ital. 98 (1968) 12, 1488
- 195) G. Peinhardt, L. Reppel, Pharmazie 25 (1970) 1, 68

- 196) Th. Kappe, I. Herbst, E. Ziegler, Mh. Chem. 102, 848 (1971)
- 197) T. Kato, T. Hozumi, Chem. Pharm. Bull. 20 (1972) 7, 1574
- 198) W.J. Middleton, J. org. Chemistry 30, 1307 (1965)
- 199) M.E. Kuehne, P.J. Sheeran, J. org. Chemistry
33, 4406 (1968)
- 200) Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Georg Thieme
Verlag, Stuttgart, 1971, Bd. IV/4
- 201) J.D. Roberts, G.B. Kline, H.E. Simmons, J. Amer. chem. Soc.
75, 4765 (1953)
- 202) E.F. Jenny, J.D. Roberts, J. Amer. chem. Soc.
78, 2005 (1956)
- 203) E.F. Silversmith, J.D. Roberts, J. Amer. chem. Soc.
78, 4023 (1956)
- 204) M.P. Cava, K. Muth, J. Amer. chem. Soc. 82, 652 (1960)
- 205) H. Staudinger, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 1620 (1911)
- 206) s. Anm. 148), S. 98
- 207) R.A. Kloss, Ch. Wiener, J. org. Chemistry 28, 1671 (1963)
- 208) R. Anschütz, Liebigs Ann. Chem. 367, 204 (1909)
- 209) H. Biltz, H. Wittek, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 1035 (1921)

Lebenslauf

Am 6. Juli 1942 wurde ich als Tochter des Dipl.-Math. Werner Stapelfeldt und seiner Ehefrau Irmgard geb. Kamp in Köln geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Grundschule in Köln-Braunsfeld. Anschließend wechselte ich zur Kaiserin-Augusta-Schule in Köln, wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Wittekind-Apotheke in Köln-Sülz bestand ich 1964 in Köln die Pharmazeutische Vorprüfung.

Im Wintersemester 1966/1967 begann ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Pharmazie. Hier bestand ich im Oktober 1969 die Pharmazeutische Staatsprüfung.

Im Januar 1970 begann ich am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden mit meiner Dissertation. Seitdem bin ich an diesem Institut als Wissenschaftliche Assistentin tätig.

